

UNIVERSIDAD DE ALMERIA

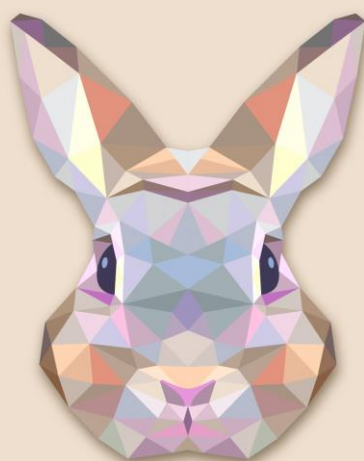
ESCUELA POLITÉCNICA SUPERIOR Y
FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES



TRABAJO FIN DE GRADO EN CIENCIAS AMBIENTALES

Curso 2015-2016

Modalidad: REVISION BIBLIOGRÁFICA



Título

**Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en
las poblaciones de conejos silvestre en España**

Patricia Jiménez Rubio

Autor

Fernando García Barroso
Elena Bertos Martín

Tutor/es

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE..... | 3 |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| 2.1. Importancia del conejo silvestre en la península ibérica..... | 5 |
| 2.2. Características biológicas del conejo silvestre..... | 9 |
| 2.3. Declive de la especie..... | 12 |
| 3. OBJETIVOS..... | 15 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 15 |
| 4.1. Cronograma..... | 16 |
| 5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA..... | 17 |
| 5.1. Mixomatosis | 17 |
| 5.1.1. Epidemiología y patología..... | 17 |
| 5.1.2. Evolución temporal y geográfica..... | 22 |
| 5.2. Enfermedad Hemorrágica vírica | 25 |
| 5.2.1. Epidemiología y patología..... | 25 |
| 5.2.2. Evolución temporal y geográfica..... | 30 |
| 5.2.3. La nueva variante de la enfermedad hemorrágica vírica del conejo..... | 32 |
| 5.3. Herramientas de Gestión y Control y actuaciones..... | 34 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 40 |
| 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 41 |

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

1. RESUMEN

Aunque la sociedad, no sea consciente de la importancia del conejo europeo (*Oryctolagus cuniculus*), su existencia en poblaciones sanas y viables a corto, medio y largo plazo es esencial para la preservación del medio ambiente y la sostenibilidad socio-económicas de algunas comarcas.

En este trabajo se recaba la información existente, sobre dos grandes enfermedades que se afectan a estos mamíferos lagomorfos. Aunque inicialmente la mixomatosis afectó gravemente al conejo, en la actualidad es la enfermedad hemorrágica vírica (EHV) la que provoca mayor grado de mortandad. Además en los últimos años ha aparecido una nueva variante de EHV que afecta a individuos vacunados del virus en su forma clásica y a clases de edad diferentes, a las que afectaba la EHV tradicional. Por último intentaremos dar a conocer las líneas de prevención, tratamiento y resultados obtenidos hasta la actualidad.

Palabras Clave:

Oryctolagus, situación actual, conejo, mixomatosis, hemorragia vírica, poblaciones, España.

ABSTRACT AND KEYWORDS

Although in general society is unaware of the importance of European wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus*), its existence in healthy and viable populations in the short , medium and long term is essential for the preservation of the environment and socio-economic sustainability of some zones.

In this project, the existing information on two major diseases that seriously affect this lagomorph mammal is collected. Although initially myxomatosis affected greatly to rabbits, currently the viral haemorrhagic disease (EHV) is causing a increased mortality in these animals. Also lately the presence of a new variant of EHV has been observed, which is more lethal than the last. Finally, we try to present the lines of prevention, treatment and results achieved until now.

Oryctolagus, current situation, virus, rabbit, myxomatosis, hemorrhagic disease, populations, Spain.

2. INTRODUCCIÓN

He creído indispensable comenzar este trabajo dando a conocer las particularidades biológicas del conejo de monte, sus relaciones antrópicas, y principalmente el papel fundamental que este animal juega tanto en el ámbito ecológico como socioeconómico, así como he intentado buscar cifras, de que realmente las poblaciones *Oryctolagus cuniculus* sufren un retroceso acusado e importante.

Afortunadamente, no falta información bibliográfica sobre las características biológicas del conejo de monte. Ha sido más difícil, encontrar datos concretos como: censo de poblaciones actuales de los mismos o algún registro temporal de brotes de alguna de las dos enfermedades del estudio.

Mantener poblaciones grandes y viables a largo plazo de este lagomorfo es prioritario por cuanto los hábitats de nuestra Península pueden perder, si la especie continúa sumergida en esta espiral negativa poblacional.

Para esta introducción, así como para el resto del trabajo, se han recabado datos de las publicaciones más recientes encontradas.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

2.1 Importancia del conejo silvestre en la península ibérica

España es país de conejos. Actualmente se le considera el mamífero más extendido a lo largo de la península ibérica (Aguado, 2004). No en vano, algunas hipótesis respecto a la procedencia del nombre de nuestra región sugieren que los fenicios la bautizaron como “I-shpn-ya” que significaría “tierra de conejillos”, que derivaría al término romano Hispania, siendo definida en textos romanos por Catulo como “cuniculosa Celtiberia”. En las monedas romanas, las procedentes de la península ibérica se identificaban con la efigie de un conejo.

Doscientos años antes de Cristo, los conejos fueron nombrados como tales por Polibios que helenizo, la forma latina de llamarles “cuniculis” (Moreno, 2007).

Pero nuestros conejos tienen un origen mucho más lejano.

Afirma Jaume Camps Rabadá (2011) en “*Conejos: muy meritorios, pero poco reconocidos*” que ya está confirmado que la procedencia de todos los conejos domésticos, así como el silvestre europeo, tiene un único origen, nada mas y nada menos que en la península ibérica, en el periodo interglacial, entre los últimos 150000 y 50000 años.

Se cree que existía en Europa la especie denominado *Oryctolagus laynensis*, derivada del primer conejo conocido del registro fósil “alilepus” (Camps, 1976) que debido a las fluctuaciones climáticas del último periodo cuaternario se desplazó hacia el sur, hacia la península donde dio lugar al *Oryctolagus cuniculus*. Tras ello, la división geográfica en dos grupos, dio lugar a la aparición de dos subespecies, *O. c. cuniculus* y *O. c. algirus* uno en el sur y otro al noroeste de España respectivamente (Figura 1).

O. c. cuniculus es la especie a partir de la cual evolucionaron el resto de las razas domésticas, que se expandieron tanto naturalmente como siendo transportadas por el hombre al resto del mundo.

Actualmente existen conejos silvestres en toda la Península Ibérica, Europa, las islas Británicas, Francia, Irlanda y Alemania, Ucrania y Suecia, Norte de África y Marruecos, y a través de la acción humana ha llegado a parte del cono sur americano, Australia, Nueva Zelanda y más de 800 islas.



Figura 1. Mapa con la distribución de los linajes mitocondriales de las dos subespecies del conejo (fuente Branco et al. 2000). Se aprecia la existencia de una franja de contacto entre los dos linajes que cruza la Península del noroeste a sudeste

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

En resumen el conejo se encuentra en todos los continentes excepto la Antártida.

No es extraño que se haya denominado al conejo como “ingeniero del ecosistema” (Galvez, 2008) debido a su carácter multifuncional, teniendo un papel fundamental en los flujos de materia y energía cuando su número es elevado.

Este apodo está ampliamente merecido debido a que la ausencia o presencia de conejos en el ecosistema modifica de forma muy importante la composición de la comunidad vegetal, ya que reducen la abundancia de sus especies predilectas alimentarse que suelen ser las del genero *Fabaceae* y *Poaceae*, logrando que se produzca una menor competencia interespecífica favoreciendo la aparición de plantas leñosas tipo matorral. Además es responsable de aumentar la heterogeneidad de los hábitats y por tanto su biodiversidad, además de dispersar las semillas de al menos 23 familias de especies vegetales (Delibes *et al.*, 2008; Dellafiore *et al.*, 2006) y sus letrinas favorecen la fertilización del suelo.

Su papel ecológico es fundamental ya que existen alrededor de 40 especies de depredadores en España que lo incluyen en su dieta, 20 se ha determinado que prefieren el conejo como presa y al menos 10 han terminado siendo especialistas dependientes de la raza. (Delibes y Gálvez 2009, Aguado, 2004).

Es el caso de dos especies, que forman ambas parte de los vertebrados ibéricos más amenazados, y de las que se ha comprobado que su origen se vincula directamente a la presencia de conejo de monte en la Península; estas son el Lince Ibérico (*Lynx pardinus*) y el Águila Imperial Ibérica (*Aquila adalberti*). Por lo tanto el conejo silvestre se convierte en pieza indispensable para conservación de ambas especies y de otras como el buitre negro (*Aegypius monachus*) y el gato montés (*Felis silvestris*), que incluyen restos de conejo en sus dietas y también están en peligro de extinción.

Es especialmente importante el caso del lince, ya que habitualmente se relaciona el decline de las poblaciones de este depredador especialista, con el descenso de la población de conejos en España. Esto es debido a que para que una hembra de lince pueda reproducirse, es necesaria un mínimo poblacional de conejo de 1conejo/ha (Palomares *et al.*, 2001).

La importancia de la relación conejo-lince es tal, que en la Estrategia Nacional para la Conservación del Lince Ibérico (Comisión Nacional de Protección de la Naturaleza, 2008), existen dos puntos relacionados directamente con el conejo de monte como actuaciones fundamentales:

- la realización de una gestión cinegética acorde con el mantenimiento de las poblaciones de lince y conejo.
- Incrementar las poblaciones de conejo.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Por lo tanto es natural que nos encontremos hablando de uno de los mamíferos salvajes de la península más importantes a nivel económico y ecológico, y sea una de las especies cinegéticas más importantes para los cazadores. Todo eso ha dado como resultado que las relaciones conejo de monte/hombre sean muy variadas, siendo las poblaciones de conejo usadas tanto para la caza deportiva como comercial.

La práctica de la caza del conejo por el hombre se remonta muy atrás en el tiempo, existen restos arqueológicos que demuestran dicha relación en multitud de yacimientos arqueológicos. Para ello parece ser que se usaban tanto hurones como dispositivos de caza tales como trampas o redes (Biadi y Le-Gall, 1993). Parece ser que entre los motivos para la caza no solo figuraban el alimento y la reducción de los daños a los cultivos, si no que ya desde épocas tempranas, en algunas ocasiones esta se utilizaba como divertimento. El descubrimiento de las armas de fuego y la aparición de la crianza del conejo con la selección y multiplicación de las razas destinadas a consumo a partir del siglo XVIII añadieron más complejidad al entramado de relaciones.

A día de hoy, la caza es una actividad económica importante, estimándose la existencia de al menos un millón de cazadores en España, que pueden gastarse entre 3.000 y 40.000 euros por temporada en lances cinegéticos (Garrido, 2012).

En “LA CAZA. SECTOR ECONÓMICO Valoración por subsectores” (Garrido, 2012) se estima que la esta actividad, genera en su conjunto más de 1.044.359.650 de euros, procediendo 741.000.000 euros de la caza menor donde se engloba la caza del conejo (Tabla 1).

| Especies | Especies cazadas (silvestre + granja) x precio caza o venta | Millones de euros generados |
|----------------|---|-----------------------------|
| Perdiz | Cacerías campo: 5,5 M (2 M silvestres y 3,5 Granja) x (45+3*) = 48 € media = 264 M € + Granjas: 6 M/año (4,5 Nac. y 1,5 Ext.) x (7 €/P*) = 42 M € (se estima que las perdices de granja cazadas representan el 60% de las soltadas) | 306 M € |
| Liebre | Caza de 1,05 M x 30 € | 31,5 M € |
| Conejo | Caza de 7 M x 20 € = 140 M € + Granja: 0,525 M x 12 € = 6,3 M € | 146,3 M € |
| Codorniz | Caza de campo 1,6 M x 12 € = 19,2 M € + Granja: 3 M x 2 € = 6 M € | 25,2 M € |
| Otras especies | Caza de 11,6 M x 20 € zorzal (5,7 M), torcaz (1,55 M), anátidas (1 M), tórtola (0,85 M), becada (0,2 M), otras palomas (1,3 M), otras especies (1 M) | 232 M € |
| Total | | 741,00 M € |

Tabla 1. Flujo económico inducido por capturas en la temporada 2010-2011 (Garrido, 2012)

Puede verse en la tabla anterior, como el conejo es la tercera especie que más dinero genera, por detrás de las perdices y del conjunto denominado por el autor “otras especies” que reúne varias aves.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Ecológicamente el conejo de monte en los diversos territorios que ha ido ocupando ha alcanzado un notable éxito, por las mismas razones por las que en la península ibérica es tan abundante, unidas a que en la mayoría de nuevos lugares introducidos no tenían depredadores ni competidores.

Este mismo éxito ha dado lugar a importantes daños económicos y ecológicos, más evidentes en los países en los que ha sido introducido, que han provocado que en multitud de casos, mientras los agricultores luchaban por erradicar la especie, los cazadores y conservacionistas insistiesen en mantener poblaciones abundantes.

Por eso, para gran parte de la población, el conejo de monte no es sino una plaga, llegando en algunos casos a producir pérdidas económicas de 260 millones anuales en lugares como Australia, o 140 millones anuales en el Reino Unido (Angulo y Cooke, 2002).

Estas pérdidas, en otros países son tan graves, que han llegado al punto de considerar al conejo europeo entre las 100 peores especies invasoras (Lowe, 2004). Dichos daños estarían provocados, por la competencia en detrimento de las especies autóctonas, el consumo de ciertas plantas, y la erosión. Esto ha dado lugar a que en muchos sitios, su presencia se combata intensamente, empleando multitud de métodos con resultados de lo más variopinto.

Las enfermedades estudiadas en este trabajo han sido, en muchos casos, empleadas como métodos de control biológico de las poblaciones de *Oryctolagus cuniculus*.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

2.2 Características biológicas del conejo silvestre

Taxonómicamente, el conejo de monte o de campo, pertenece al grupo de los Euterios, al orden de los Lagomorfos y a la familia de los Lepóridos. Los Lepóridos también incluyen alrededor de 30 especies de liebres y 24 de conejos entre los cuales se encuentra nuestra especie en cuestión estudiada, el *Oryctolagus cuniculus*.

Es una especie eminentemente social, de hábitos nocturnos y crepusculares.

Los conejos consumen tejidos vegetales que rondan la cantidad de 200 a 500 g, prefiriendo gramíneas si están presentes en el medio y destacando el consumo de hierba fresca, fundamental en la alimentación del conejo. (Arques, 2000).

Es importante comentar, que durante el periodo de reposo vegetativo de las plantas, el conejo modifica su régimen alimentario, lo que quiere decir que produce daños importantes en los vegetales leñosos.

Además es una especie con alta capacidad colonizadora, gracias a su adaptabilidad. Esta cualidad está directamente relacionada con el sistema digestivo característico de la especie, ya que practican la coprofagia, o cecotrofia. Consiste en la re-ingestión de un determinado tipo de excrementos, los cecotrofos, diferenciados de las deposiciones normales por ser heces blandas de menor tamaño, y su excreción en forma de racimo, pegados unos a otros. Este mecanismo es muy eficaz para aprovechar el alimento cuando es escaso, o de poca calidad ya que son ricas en proteínas y vitaminas de origen microbiano que aprovechan gracias al segundo paso por el aparato digestivo (Piorno, 2007). Esto se debe a que el conejo, a diferencia de los rumiantes, solo posee un estómago y un intestino delgado de 3m donde la digestión de la fibra, que es el componente fundamental de su alimentación, es prácticamente nula. Por eso, el intestino grueso está muy desarrollado, especialmente el ciego, donde se aloja una microflora simbiótica anaerobia, capaz de fermentar la fibra para que dé lugar a una serie de nutrientes.



Figura 2. Órganos del aparato digestivo del conejo (Romero, 2008).

Como puede verse en la imagen (Figura 2.), el ciego conecta directamente con el ileón y el colón, pero está en posición caudal respecto al primero, que es donde se absorben los principales nutrientes, por lo que la cecotrofia es necesaria para aprovechar los nutrientes de la fermentación que ha tenido lugar en el ciego (fermentación cecal). (Romero, 2008).

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

La siguiente característica biológica de mayor importancia tiene que ver con la reproducción de esta especie. Algunos autores califican la ovulación de las hembras como “oportunista” (Calvete y Estrada, 2000) ya que se relacionan inicio y final de la temporada de cría y su duración, con los factores climatológicos que afectan a la disponibilidad de alimento en el medio. (Parer, 1977; Wood, 1980; Wheeler y King 1985; William y Moore 1989).

La media de gazapos por camada suele situarse entre los 3-6 gazapos siendo muy variable en función de los condicionantes externos. Alcanzan rápidamente la madurez sexual entre los 3-9 meses de edad, pero no es hasta que la hembra incluye en su alimentación vegetales en crecimiento, cuando se deja montar, produciéndose entonces durante la misma copula la ovulación debida a la estimulación del hipotálamo (Poole, 1960).

Debido a esta adaptabilidad, la hembra puede ser receptiva todo el año si se producen las condiciones climáticas adecuadas, pudiendo entrar en gestación incluso aunque aún se mantenga lactando para la camada anterior (Soriguer, 1981), esto se produce ya que el ciclo folicular de la hembra se inicia justo después del parto, teniendo una duración de 7 días, con lo que contando con el periodo de gestación normal de las hembras que ronda los 28-30 días, tenemos una especie cuyas hembras pueden dar a luz una camada al mes, cada mes, durante la época de reproducción .

Por lo tanto en resumen, la especie cuenta con una elevada fecundidad debido a la suma de su temprana madurez sexual, su capacidad de producir varias camadas en una estación reproductora y a su elevado tamaño de camada. (Rogers *et al.*, 1994).

Son animales sedentarios, gregarios, organizados socialmente en grupos familiares, que es su unidad social básica que oscila entre 2 y 7 adultos (rara vez más de 10) para Roberts (1988) mientras que Cowan (1985) afirma que entre únicamente 4 y 5 adultos, cuya función principal es la reproducción y la vigilancia conjunta frente a los predadores, formando núcleos coloniales. No suelen alejarse demasiado de otro de los mecanismos fundamentales que les hace tan persistentes; las madrigueras. Siendo los únicos entre todos los lagomorfos que excavan madrigueras para protegerse de depredadores y condiciones climáticas adversas.

La distribución del número de individuos y el tipo de familia en cada madriguera variará según la densidad de población, en algunos casos se producirá la monogamia, formándose parejas de reproductores que ocuparan por si solos las madrigueras si la densidad es baja, o si la densidad es alta, la madriguera será compartida por un grupo social amplio con predominancia de hembras. (Roberts, 1987).

Las relaciones sociales dentro de los grupos variaran en función del sexo de los individuos, que en el caso de los machos, será habitualmente compuesta por una jerarquía que impondrá una dominancia simple lineal entre los individuos del grupo, o dominancia de un único macho sobre el resto, dirigida a determinar la prioridad de cubrición sobre las hembras.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Sin embargo las hembras poseen unas relaciones más complejas entre sí, pasando por la tolerancia hasta la jerarquía similar a la masculina, y serán estas relaciones las que determinen el núcleo del grupo social y su cohesión. (Myers y Pole, 1959).

La creación de nuevos grupos suele producirse por escisión de algunas hembras del grupo familiar inicial, o bien para establecerse en una nueva madriguera, o cuando el tamaño de la inicial lo permite, en la misma, y posteriormente se produce la adhesión de machos nuevos.

La especie emplea la estrategia de supervivencia-r, caracterizada por una baja tasa de supervivencia de las clases de menor edad, que posteriormente se incrementa y estabiliza en los adultos.

En general hasta la llegada de la EHV la principal causa de muerte entre adultos parecía ser la predación y la mixomatosis. Para las otras clases de edad, se conoce muy poco sobre sus tasas de supervivencia durante sus primeras cuatro semanas, aunque se estima que la mixomatosis, inundaciones, carencias nutricionales, y sobretodo predación son las principales causas de muerte (Calvete y Estrada, 2000).

Los denominados, por rango de edad; juveniles, y subadultos, son los que cuentan con menor tasa de supervivencia debido a la coccidiosis, carencia de alimento, mixomatosis y predación. Se ha llegado incluso a estimar un porcentaje de 99.75% de mortalidad para animales menores de 9 meses (Wood, 1980).

Por lo tanto, los factores que determinen las variaciones de densidad de una población de conejo silvestre serán; calidad y cantidad del alimento, migración, mortalidad por predación y enfermedades.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

2.3 Declive de la especie

Aunque las poblaciones están en declive desde hace décadas, desde los años 80, asociaciones cinegéticas y conservacionistas, están trabajando para recuperar las poblaciones de conejo silvestre en España.

La pérdida de hábitats, las enfermedades, la predación y la caza, son los factores responsables y aliados del decrecimiento de las poblaciones. Por lo tanto numerosos factores están a la vez actuando negativamente sobre la especie. Es importante destacar el abandono del campo y la homogenización del matorral, así como la práctica desaparición de la agricultura de supervivencia a pequeña escala, unido a las concentraciones de parcelas; todo lo anterior, da lugar a un territorio poco propicio y muy alejado de las condiciones físicas que dieron lugar al florecimiento de la especie en nuestra península.

A la pérdida de hábitat tanto por calidad como por cantidad, se unieron las enfermedades sobre las que versa principalmente este trabajo, la mixomatosis en la década de los 50 y la EHV en los 80. Algunos estudios incluso se atreven a afirmar que la incidencia de enfermedades son en la actualidad el mayor factor regulador de las poblaciones de conejo (Programa Life, 2006-2011).

Si no fuera suficiente con todos los factores anteriores, la raza ha sufrido por siempre una predación muy importante, a la que han adaptado sus estrategias biológicas y de vida, pero a la que hay que sumarle el haberse convertido en el principal objetivo de la caza menor en España durante siglos.

De la predación natural, podemos decir que décadas atrás era tan importante respecto a la mortalidad de los conejos como las enfermedades. Influye negativamente cuando la población ya se encuentra en situaciones de baja abundancia donde se puede producir el efecto conocido como “pozo de depredación” (Merchán, 2014). Cuando una población de conejos es alta, los depredadores no pueden hacer nada por controlarla, esta se regulara mayormente por los cauces naturales de competencia intra e interespecífica. Sin embargo, cuando una población es baja, son los depredadores los que mantendrán a su vez a las mismas por debajo de la capacidad de carga del medio, sometiéndola a lo que llamamos “pozo de depredación”; impedirán que la población supere el nivel mínimo por el que entraron en la misma zona de presión poblacional.

En muchos casos, son la mixomatosis y la EHV las responsables del golpe tremendo a la población de conejos que conseguirá que alcancen el nivel mínimo por el que entrarían en el “pozo de depredación”.

Además se sabe que justamente los depredadores especialistas (ej: lince ibérico) hacen muchísimo menos daño a la especie que los depredadores oportunistas (ej: zorro común). Esto es debido a que la presencia de este último tipo de depredadores no está relacionada con la población de conejos (la del lince por ejemplo sí) cazando conejos mientras siga resultándoles lo suficientemente fácil.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Algunos estudios han hecho referencia al fenómeno de la hiperdepredación actuando en conjunto a la EHV como responsables de la situación actual de la especie. La hiperdepredación es el fenómeno que hace referencia al crecimiento de un depredador por el aumento de la abundancia de una de sus presas, que provoca por tanto mayor presión en el resto de las presas del depredador. En este caso, sería el incremento de la perdiz de patas rojas (*Alectoris rufa*) el responsable de la hiperdepredación sobre el conejo por parte de rapaces. Pero dicha hipótesis parece haber sido descartada como directa responsable de la situación actual (Blanco *et al.*, 2011).

En el caso de la caza menor, aunque algunas teorías sugieren que se puede cazar conejo cuando la poblaciones se desarrollan positivamente (Covisa, 1998), la mayoría estima que contribuye al decrecimiento de las poblaciones. Esta tendencia se acentúa sobretudo en poblaciones de baja densidad, ya que están bajo mayor influencia a las variaciones de la abundancia, agravadas por la caza.

Antes de profundizar en la revisión sobre las enfermedades víricas que están afectando gravemente a las poblaciones de conejos, podemos mostrar algunas cifras que sostienen la veracidad de las estimaciones negativas respecto a la evolución en España de la especie. Algunos estudios estiman un descenso de la población de conejo silvestre, del 55% en 3 décadas, en el país. (Cabezas *et al.*, 2010).

En Extremadura, encontramos apenas 120 parcelas, de 687 estudiadas, con presencia de conejos (Gomez *et al.*, 2005). En Sevilla, en el año 1995, se cazaban en fincas de los melonares alrededor de 2000 piezas; siete años después en 2002, el número de piezas no llegaba a los 100 (Rouco, 2008). En el Centro de Montes de Lugar Nuevo y Selladores-Contadero (predios en torno a Andújar, Jaén, principalmente), en 2001, se localizaron apenas dos núcleos poblacionales de baja densidad, y en la mayor parte de las fincas estudiadas el conejo se había extinguido (Guzman *et al.*, 2012). En Doñana, en 2010, la densidad de conejos por hectárea no llegaba al 3,5 y en 2013, ni siquiera al 1 (Delibes *et al.*, 2014). El “Programa Life 2006-2011 *Conservación y Reintroducción del linco ibérico en Andalucía*” avala esta misma y última densidad, 1conejo/hectárea tanto en los caminos de Doñana como en Sierra Morena, a través del conteo de excrementos.

En la misma web de la Estación Biológica de Doñana del CSIC (<http://www-rbd.ebd.csic.es/>) aparecen los datos de censo de conejos por avistamiento desde el año 2000, hasta 2011, donde se mide el número de conejos avistado por km lineal, en un recorrido fijo de 14,7 km (Tabla 2.)

| CENSOS MENSUALES DE CONEJO (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) EN LA RESERVA BIOLÓGICA DE DOÑANA | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------------|
| AÑO | ÍNDICE KILOMÉTRICO DE ABUNDANCIA (conejos / Km) | | | | | | | | | | | | MEDIA ANUAL |
| | ENE | FEB | MAR | ABR | MAY | JUN | JUL | AGO | SEP | OCT | NOV | DIC | |
| 2000 | | | 0,00 | 0,11 | 0,14 | 0,50 | 0,20 | 0,11 | 0,07 | 0,09 | 0,00 | 0,00 | 0,12 |
| 2001 | | | - | 0,43 | 0,27 | 1,27 | 0,34 | 0,34 | 0,11 | 0,07 | 0,11 | 0,14 | 0,34 |
| 2002 | 0,09 | 0,07 | 0,00 | 0,03 | 0,18 | 0,36 | 0,16 | - | 0,02 | 0,00 | - | | 0,10 |
| 2003 | | - | - | - | 0,39 | 0,73 | 0,29 | 0,05 | 0,09 | 0,10 | - | | 0,27 |
| 2004 | | - | - | - | 0,00 | 0,07 | 0,02 | 0,02 | 0,00 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,03 |
| 2005 | 0,02 | 0,07 | 0,18 | 0,14 | 0,27 | 0,34 | 0,20 | 0,00 | 0,05 | 0,00 | 0,05 | 0,02 | 0,11 |
| 2006 | 0,05 | 0,03 | 0,14 | 0,16 | 0,39 | 0,93 | 0,18 | 0,07 | 0,16 | 0,09 | - | | 0,22 |
| 2007 | | - | - | - | 0,68 | 0,61 | 0,25 | 0,43 | 0,25 | 0,32 | 0,14 | 0,18 | 0,36 |
| 2008 | 0,45 | 0,18 | 0,32 | - | 0,05 | 0,14 | 0,24 | 0,11 | 0,14 | 0,14 | 0,05 | 0,07 | 0,17 |
| 2009 | | - | 0,23 | 0,48 | 0,14 | 0,18 | 0,11 | 0,14 | 0,05 | 0,03 | 0,07 | 0,31 | 0,17 |
| 2010 | | - | - | - | - | 0,50 | 0,25 | 0,16 | 0,27 | 0,07 | 0,02 | 0,10 | 0,20 |
| 2011 | | - | - | - | - | 0,25 | 0,02 | 0,16 | 0,05 | 0,02 | 0,14 | 0,02 | 0,09 |
| 2012 | | 0,00 | 0,04 | 0,03 | 0,02 | 0,04 | 0,00 | | | | | | 0,02 |
| MEDIA MENSUAL | 0,15 | 0,07 | 0,13 | 0,20 | 0,23 | 0,45 | 0,18 | 0,14 | 0,10 | 0,08 | 0,07 | 0,10 | |

Tabla 2. Censos mensuales, 2000-2011 (Gallego Peón, 2015). Media Anual y mensual, elaboración propia.

Tabla 2. Censos mensuales, 2000-2011 (Gallego Peón, 2015). Media Anual y mensual, elaboración propia.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

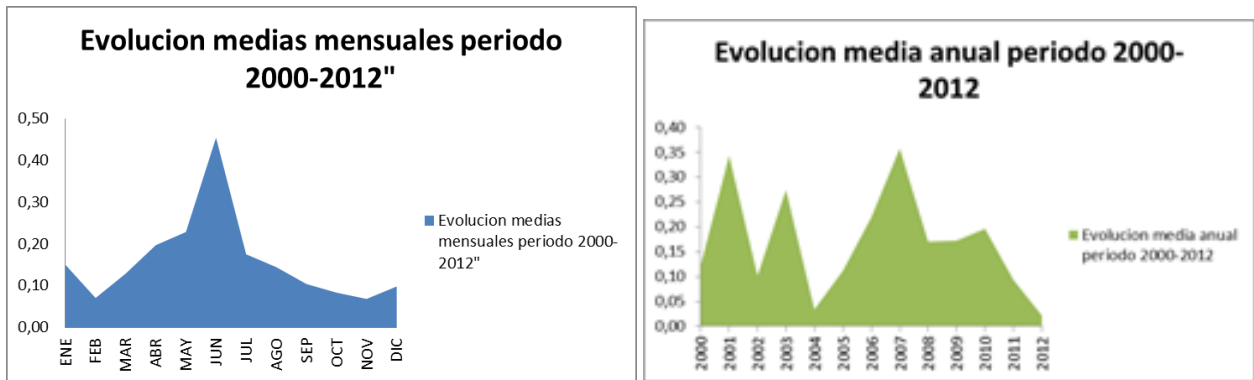


Tabla 3. Elaboración propia. Evolución de las medias de conejos avistados, por mes y por año.

De esta serie de censos, a través de la Tabla 3. Podemos percatarnos que los máximos siempre se dieron en el mes de Junio. En la Tabla 2. vemos que alcanzó el 1,27 en el mismo mes de 2001, mientras que para 2011 el mismo mes no llega a 0,25. Aunque los peores años fueron 2004 (Tabla 3.) y más recientemente 2011 y 2012; en el primer caso, se responsabiliza a las inundaciones por el descenso de avistamientos y en los dos últimos se sabe que se ha producido un rebrote de EHV, con una nueva cepa.

En la actualidad se estima que un 70% de los conejos de Andújar-Cardena ha desaparecido a causa de la nueva cepa de EHV (Gil y Virgos, 2014).

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

3. OBJETIVOS

El objetivo de este proyecto fin de grado es el revisar bibliográficamente cuál es la situación actual en el conocimiento de las enfermedades más importantes que afectan al conejo silvestre en España.

Concretamente se plantean los siguientes objetivos parciales:

- Conocer las características de la mixomatosis, patología, evolución e incidencia actual en las poblaciones de conejos
- Conocer las características de la enfermedad hemorrágica vírica, patología, evolución e incidencia actual en las poblaciones de conejos
- Variantes actuales en la enfermedad hemorrágica vírica, y su efecto en las poblaciones de conejo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para poder encontrar la información más relevante, se realizaron varias búsquedas sistemáticas; en primer lugar, en la base de datos asociada a la UAL, Dialnet, así como en Scopus, y en el archivo propio de la biblioteca. Esta última búsqueda dio nulos resultados, pero abrió la puerta a encontrar material en el préstamo CBUA entre universidades andaluzas, con la Universidad de Córdoba, obteniendo dos ejemplares en formato físico de libros relevantes de nuestro tema. Para algunos aspectos de dudas específicas sobre vacunaciones, y epidemiología de las enfermedades, se procedió posteriormente a utilizar las bases de datos ScienceDirect, y Agris. Esta última perteneciente a la FAO.

Las fuentes bibliográficas utilizadas en este trabajo son todas aquellas publicaciones, nacionales y extranjeras, que proporcionaban información relevante sobre el conejo, su biología, y las dos enfermedades estudiadas.

Se ha procurado, a su vez, buscar los estudios más actuales, centrándonos en los publicados a partir de 2010 en adelante, a excepción, de la biología del conejo, ampliamente estudiada desde fechas anteriores, por lo que las citas en ese campo datan de fechas hasta 1 y 2 décadas más antiguas.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Buscando censos poblacionales de conejo, también se intentó mantener contacto telemático con los responsables de la gestión de la página web dedicada al proyecto Life, en base a la mención de la elaboración de los mismos en varias comunidades, pero no se obtuvieron resultados de dicha gestión.

4.1 Cronograma

| ACTIVIDAD | Verano/Septiembre | Octubre | Noviembre | Diciembre |
|----------------------------|-------------------|---------|-----------|-----------|
| RECOPIACION INFORMACION | | | | |
| SINTESIS INFORMACIÓN | | | | |
| REDACCIÓN PROYECTO | | | | |

5. REVISION BIBLIOGRÁFICA

5.1 MIXOMATOSIS

5.1.1 Epidemiología y patología de la mixomatosis

La enfermedad de la mixomatosis, es el resultado de una infección con el virus Fibromavirus Myxomatosis o Poxvirus myxomatosis. Taxonómicamente, pertenece a la familia poxviridae, en concreto al género leporipoxvirus. Está compuesto por DNA, de cadena larga doble (Rosell, 1989; Stanford *et al.*, 2007). En muchas publicaciones en inglés se le denomina por las siglas MV y también como MYXV.

Todas las cepas conocidas de la mixomatosis en la actualidad, provienen de dos cepas originales brasileñas. En concreto la cepa de virus que protagonizó el famoso incidente australiano fue descubierta 40 años antes de su utilización, en Rio de Janeiro en 1911. La otra cepa, la cepa Laussane, fue aislada en 1949 y liberada en 1952, siendo esta la propagada por toda Europa y es más virulenta que la anterior. La infección en los conejos del continente americano *Sylvilagus brasiliensis* y *Sylvilagus bruneii* es benigna, al contrario que en *Oryctolagus cuniculus*, causando únicamente un fibroma cutáneo, en el área de inoculación (Stanford *et al.*, 2007).

Por lo tanto, según la cepa en cuestión, y la especie de lagomorfo, nos encontraremos diferentes grados de virulencia. Nuestro conejo de monte, *Oryctolagus cuniculus*, es la especie más sensible a todas las cepas. (Arques, 2000).

Desde 1999 se conoce la secuencia de nucleótidos que compone el genoma de la cepa Laussane del virus de la mixomatosis, la primera cepa de infección traída al continente (Cameron *et al.*, 1999; Willer *et al.*, 1999). Poco a poco tras la determinación de la cepa Laussane, se han ido decodificando cepas, hasta la obtención del genoma completo de la cepa denominada Californiana (cuyo huésped natural es el *Sylvilagus bachmani*, y se encuentra en los estados del Pacífico de Estados Unidos, y la Baja Península en Méjico). Esta última cepa se la considera la más virulenta para los conejos europeos. (Kerr *et al.*, 2013).

La decodificación de las cepas es tan importante, porque permite el análisis comparativo de las mismas, lo que nos permite examinar la adaptación de los leporipoxvirus a sus huéspedes naturales e intentar averiguar los mecanismos que producen la virulencia en *Oryctolagus cuniculus*.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Se ha determinado que la virulencia de la cepa Californiana en conejos europeos, viene dada por la mayor longitud del genoma en comparación a la cepa Laussane, provocada por la expansión de una parte del genoma denominada en inglés TIRs, (en español se denominan igual) que son secuencias idénticas invertidas del ADN, en concreto los genes M156R, M154L, M153R, M152R, y M151R. (Kerr *et al.*, 2013; Kerr, 2012).

A pesar de estos avances, no hay manera de definir la virulencia basándonos solamente en el análisis genético y sigue haciendo falta la experimentación en conejos (Dalton *et al.*, 2015).

Las infecciones se producen a través fundamentalmente de picadura de insectos (mosquitos, pulgas y otros dípteros hematófagos), que transmiten el virus de animales infectados a sanos. También puede producirse a través de restos de conejos muertos por la enfermedad, o en las propias madrigueras, y los animales enfermos excretan gran cantidad de virus en sus deposiciones, en las lesiones cutáneas y la orina. Esta alta capacidad de infección es la responsable de que la enfermedad sea tan persistente en el tiempo.

En el caso de los mosquitos, el virus permanece en sus piezas bucales, cuando pica a un animal infectado, pasando al siguiente animal sano que el mosquito pique. Como no se replica en el mosquito, a medida que este va alimentándose de diferentes animales pierde capacidad de inoculación del virus.

Se cree que las pulgas *Spylopsilus cuniculi* serían las responsables de la persistencia de la enfermedad en la zona donde se produzca, y los mosquitos los responsables de su expansión (Arques, 2000).

La clasificación más aceptada se establece según su virulencia, es decir, se basa en el tiempo de supervivencia de los conejos después de la infección, yendo del 1 al 5. El nivel 1 para los más virulentos, el 5 para los grados de desarrollo de la enfermedad más atenuados con mayor tasa de supervivencia (Fenner y Marshall, 1957).

A su vez, según su sintomatología, también podremos calificar la infección de 4 formas:

Aguda: cuando las poblaciones no han tenido contacto previo con el virus. Se desarrolla el mixoma en las primeras 24-48 horas establecido el contacto. Pronto aparece un edema encefálico (derrame e hinchazón de la cabeza típicos de la enfermedad) doloroso, asociado a blefaroconjuntivitis (hinchazón de los párpados) con lagrimeo y flujo nasal abundante. Luego llega la generalización de los mixomas secundarios, a los que 24 horas después tiene lugar la aparición de la fase terminal con mixomas por toda la piel. El animal adelgaza y llega a la postración completa, muriendo generalmente a los 12 días de la infección. (Calvete y Estrada, 2000)

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Subaguda: Grado de la enfermedad menos exudativo que la presentación aguda, .Diferenciada por la localización de los mixomas en la cabeza. Se da cuando la enfermedad lleva varios años entre la población de conejos y coinciden cepas poco virulentas con animales con cierta resistencia. La enfermedad es más larga, la sintomatología similar a la forma aguda y la mortalidad igualmente elevada. (Figura 3.)

Crónica: forma localizada, poco exudativa benigna y autocurativa, que suele aparecer después de un largo periodo epizootico. Los mixomas son escasos, de pequeños tamaño, afinándose con el tiempo. A los 5-6 días desarrollan una tonalidad negruzca, dejan de exudar, e inician su regresión. Suelen aparecer áreas alopecicas donde antes estuvieron los mixomas.

Amixomática: es la variante de aparición más reciente y al contrario que el resto es eminentemente respiratoria. Los animales sufren blefaroconjuntivitis, congestión auricular, y edema ano genital afectando sobre todo a gazapos de 40-50 días de vida.

Para todas las formas la secuencia de sucesos que tienen en común son dos ; una primera replicación en el punto de inoculación, donde aparece un mixoma primario difícilmente apreciable y aproximadamente al 4º día, es cuando el virus se expande por el organismo, que provocara lesiones según la forma en que la enfermedad se manifieste.

En esta enfermedad es destacable el hecho de que a los ejemplares en estudio infectados intradérmicamente, la muerte les sobreviene en 9-13 días, pero no a causa de las lesiones, estas parecen incapaces de provocar la muerte, si no que si el conejo infectado fallece, es por causa de la inanición (reacción típica de los conejos cuando sufren cualquier dolor, la paralización y anorexia) y a las complicaciones secundarias, ya que la replicación del virus en los linfocitos crea en el individuo infectado una inmunodepresión dejando al animal infectado en completa indefensión ante otras bacterias (Heard *et al.*,1990; Arques, 2000; Calvete y Estrada, 2000).

Figura 3. Lesiones típicas de conejo infectado por mixomatosis, aguda o subaguda. Imagen de Sánchez 2012



La abundancia de conejo es una variable directa y fuertemente relacionada con la presencia de anticuerpos para el MV, (Calvete *et al.*, 2002; Fouchet *et al.*, 2008) hasta el punto que se considera que la transmisión del MV es dependiente de la densidad poblacional, el virus desaparece después de una epidemia en poblaciones pequeñas pero se vuelve endémica en grandes (García *et al.*, 2010).

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Se han determinado otras 7 variables relacionadas con la abundancia de la mixomatosis: estacionalidad, abundancia de mosquitos, tratamientos insecticidas en las madrigueras, actividad reproductiva, seropositividad al EHV, presión de caza y presencia de ovejas.

La estacionalidad, influye en la mixomatosis de forma similar a como lo hace en la EHV. Generalmente las epidemias tempranas (primavera) tienen un bajo impacto mientras las producidas en épocas tardías (otoño) tienen un impacto fuerte en las poblaciones (Fouchet *et al.*, 2008).

La alta densidad de mosquitos incrementa significativamente la circulación de mixomatosis, este factor enlaza con la presencia de ovejas en la zona por el papel de la ganadería en el mantenimiento y transporte de artrópodos vectores. La actividad reproductiva es un factor de riesgo (Merchant *et al.*, 2003) por que el incremento de los grupos sociales durante ese periodo favorece el contagio. En este periodo también aumenta el uso de madrigueras que se convierten en reservorios del virus aumentando el contagio por contacto directo, mosquitos o pulgas.

La asociación entre MV y EHV puede producirse por el estrés fisiológico inducido por el MV favoreciendo la infección de EHV. La presión de caza está asociada también a la seroprevalencia del virus, ya que alta presión puede indicar alta población, no solo eso, los conejos aumentan el uso de madrigueras debido a la presión de caza y además con el abandono de las presas con lesiones de mixomatosis, los cazadores contribuyen a la circulación de la enfermedad (García *et al.*, 2010).

De los factores que afectan individualmente a si un conejo contrae o no dicha enfermedad, podemos decir que la edad afecta a la forma en que el animal desarrolla o no la infección de forma parecida al EHV. La infección es más virulenta y con menor tasa de supervivencia cuando se produce entre animales jóvenes, y se estabiliza en animales de más edad. Se considera que los animales jóvenes mueren más rápidamente que los adultos una vez contraída la infección. Los gazapos pueden ser inmunizados por sus propias madres mediante la lactancia durante un periodo de 8 semanas.

Algunos estudios explican que la inmunización por lactancia es debida a la provocación de una infección atenuada para activar el sistema inmune del gazapo.

Los anticuerpos maternos reducen la gravedad de la temprana infección, de ese modo el sistema inmune del hospedador de la MV adquiere inmunidad. Esta hipótesis fue propuesta por primera vez por Zinkernagel (2001) y comprobada para el caso de la mixomatosis (Jackwood, 2011; Merchandeu *et al.*, 2014). Esto implica que para reducir el impacto de la forma letal de la enfermedad, es importante que las condiciones ecológicas permitan una circulación del patógeno permanente para que las hembras puedan inmunizar a sus crías (Merchandeu *et al.*, 2014; Fouchet *et al.*, 2008).

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

La resistencia genética no siempre está presente en las poblaciones, puesto que la letalidad de la primera infección en el entorno, hace imposible la selección genética; esta solo aparece con infecciones posteriores de cepas más debilitadas. (Calvete y Estrada, 2000).

Durante mucho tiempo y por los resultados de varios estudios (Boag, 1988; Boag *et al.*, 2001; Lello *et al.*, 2005) se ha relacionado la coinfección entre el virus del mixoma, con las infecciones parasitarias. Hasta el punto de que estudios realizados por largos periodos, obtuvieron dos importantes conclusiones respecto a la dinámica de coinfección parásitos-mixomatosis, bajo condiciones naturales.

Dichas conclusiones decían que los conejos infectados con MV son más susceptibles a la infección por nematodos y que los previamente infectados por nematodos sufren infecciones de mixomatosis más prolongadas (Cattadori *et al.*, 2007, 2008). Esto se explicaría por que la infección por mixomatosis provoca en el cuerpo del conejo infectado, una respuesta inmunológica de tipo Th1, pero la defensa inmune contra los nematodos, necesita una respuesta Th2. Los estudios experimentales mostraron que si ambas vías ocurren simultáneamente, la relajación de la respuesta inmune provoca alta mortalidad (Kerr *et al.*, 2004).

Sin embargo en 2011, otros estudios mostraron una alta prevalencia de MV mientras la coccidiosis fue baja, como si la infección por coccidiosis jugara un papel principal en generar una respuesta inmunológica, en los lugares donde es alta la probabilidad de que ambos patógenos infecten el mismo animal. Esto implica un comportamiento totalmente contrario a las hipótesis anteriormente mencionadas ya que las poblaciones con baja coccidiosis tuvieron alta prevalencia de anticuerpos frente a MV. Para este inesperado comportamiento se conjetura que el patrón de coinfección podría ser parcialmente debido al efecto inmunosupresivo de MV por el decrecimiento de la circulación de células Th, y el restante de th células polariza el sistema Th2. Así la respuesta inmune contra nematodos no es completamente interrumpida por la respuesta al MV (Bertó *et al.*, 2013).

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

5.1.2 Evolución temporal y geográfica

El primer conocimiento que se tiene de esta enfermedad data de 1896, en Uruguay, reconocida como enfermedad letal que afectaba conejos de laboratorio en América del sur (Sanarelli, 1898) al ser detectada en un lote de conejos importados. Se cree que fueron infectados a partir de una población de conejos autóctonos *Sylvilagus brasiliensis*, que padecía la enfermedad de forma benigna. (Rosell, 1989).

La relación entre la mixomatosis y las poblaciones de *O. Cuniculus*, forman el paradigma de coevolución, hospedador-enfermedad (Kerr *et al.*, 2015) tal y como muestra el desarrollo de resistencia genética en las poblaciones (Garnier *et al.*, 2014).

Su conocido uso como método de control de las poblaciones de conejo en Australia, tuvo lugar a mediados del siglo XX, aunque fuera propuesto desde 1918. Podría decirse que fue todo un éxito, teniendo en cuenta que su tasa de mortalidad llegó al 90% (Calvete y Estrada, 2000).

Debido a ese éxito, se introdujo el mismo virus australiano con la misma intención de servir de control del lagomorfo en Europa. En España el virus hizo su aparición en 1953. De un año a otro la enfermedad paso de presentarse en una sola provincia a aparecer en 18 distintas, afectando tanto a conejos domésticos como silvestres. Se estima que el virus alcanzo el 90% de mortalidad tanto en España como en toda Europa (Rouco, 2008). La cepa original se la denomina, cepa Lausanne.

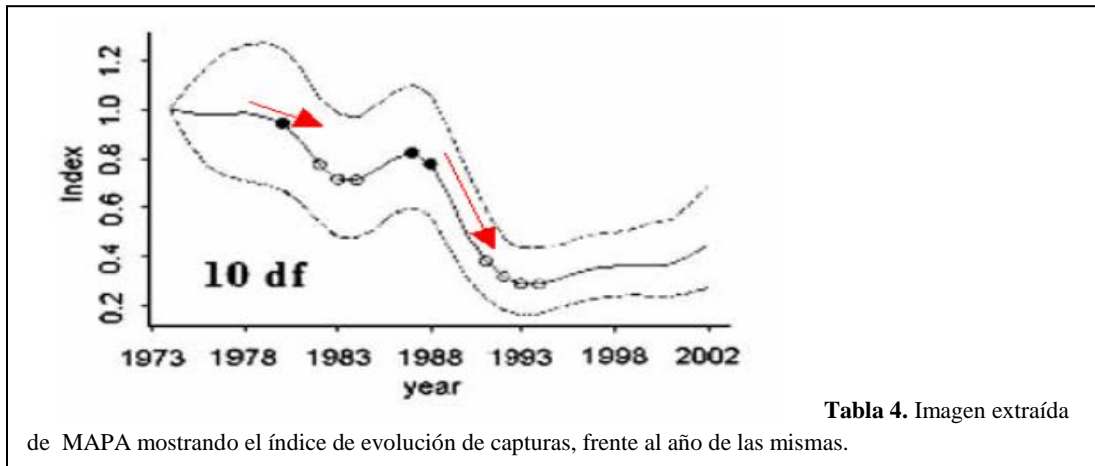
Hoy por hoy, la mixomatosis es endémica de 4 continentes: América del Norte, del sur, Europa y Australia. Recientemente, en Europa del este, concretamente Rumania, se ha llevado a cabo un estudio para comprobar si es necesaria la serovigilancia de sus poblaciones de conejo. Los resultados, mostraron que en animales no vacunados, al menos entre un 10 % y un 15% daban positivo por test ELISA, al contacto con mixomatosis, lo que significa que el virus circula por el territorio estudiado de Rumania (Marius *et al.*, 2014).

A partir de su introducción en Europa y Australia el virus del mixoma ha sufrido varios procesos de selección genética, igual que las poblaciones de conejos australianas, y las autóctonas europeas, incluyendo el *Oryctolagus*. Por eso existen en la actualidad diferentes cepas de virus.

La atenuación de la virulencia de las infecciones de la cepa inicial fue comenzada a registrarse en fechas diferentes según el país. Curiosamente en España, dicha atenuación tardó en producirse, aunque Soriguer en 1981, demostrase el desarrollo de resistencia genética del conejo a la enfermedad, entre 1992 y 1995 la mayoría de las muestras estudiadas de animales enfermos, mostraban el grado de mayor virulencia (Barcena *et al.*, 2000). La enfermedad sin embargo en otros países como en Francia o en Inglaterra, se desarrolló de forma distinta y un año después del brote inicial ya aparecieron brotes de la enfermedad en grado 3, y en Australia se llegó al grado 3 incluso antes, tras 5-7 brotes (Kerr *et al.*, 2013).

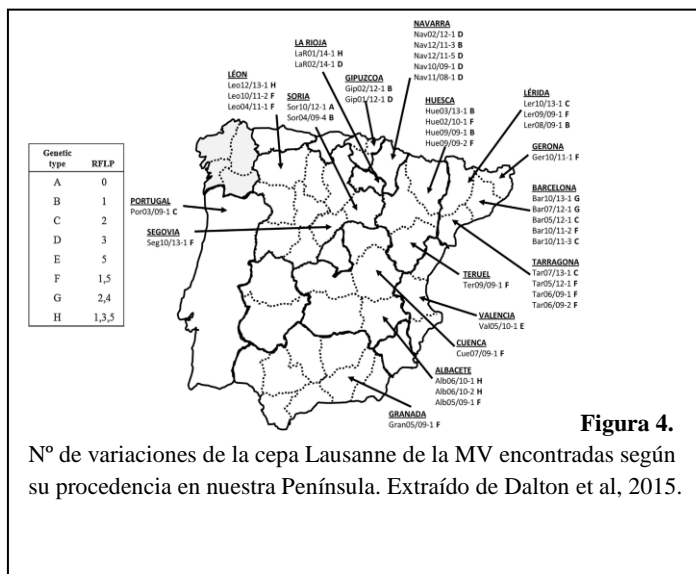
Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Según el análisis de la evolución de las poblaciones de conejo con las estadísticas de caza del MAPA (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación) casi 30 años después de la entrada de la enfermedad, las poblaciones de conejo sufrieron un declive significativo del 13% durante el periodo 1979-1980. (Tabla 4.)



Suponiendo que este declive hubiese sido debido exclusivamente al efecto de la mixomatosis, hecho poco probable, podría estar indicando que las poblaciones de conejo habrían conseguido hacer frente a la enfermedad a finales de la década de los 70.

En 2009, Alda *et al.*, quisieron saber si existía algún tipo de relación genética entre los animales que se infectaban por la enfermedad. En dicho estudio quedó demostrado que no existía correlación entre las distancias genéticas y geográficas por lo el MV en España se comporta como una sola población a pesar de sus mutaciones. También fue importante dicho estudio por que demostró que ninguna de las composiciones de las distintas cepas es exactamente igual a la cepa original Lausanne. Los investigadores lo justifican por la gran expansión que ha tenido el virus en España.



Actualmente, la cepa de Lausanne mutada con mayor representatividad en nuestro territorio según Dalton Et al, en 2015, es la denominada durante la realización del mismo Gran05/09-1. Es la representativa, puesto que aunque el estudio en total abarcó muestras obtenidas entre 2008 y 2014, encontrándose numerosas variantes, es la única con un resultado significativo válido para calificarla como tal ya que entre 2008 y 2011, apareció en 10 de las 19 muestras de ese periodo.- (Figura 4).

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

La ausencia de efectos letales directos provocados por la MV implica que la interacción entre huésped- enfermedad, influye en la supervivencia de las poblaciones de forma muy compleja (Santoro *et al.*, 2014).

Hace 50 años, Fenner y Ratcliffe (1965) sugirieron dos posibles trayectorias en la evolución de la enfermedad con respecto a su relación con el conejo europeo. La primera de ellas sugería que la mixomatosis en el conejo europeo evolucionaría hacia un tipo de enfermedad de fibroma, similar al curso que la enfermedad sigue en *S.Brasiliensis* o *S.Bachmani*, quizá por una recombinación con RFV que le permita mutar. Sin embargo, esto es cuestionable, debido a la misma competencia con cepas que causan la enfermedad generalizada, ya que una infección múltiple otorga más oportunidades para la transmisión por insectos que un solitario fibroma, aunque tenga una persistencia prolongada.

La segunda opción, nos habla de que la selección de resistencia genética, en las poblaciones de conejo europeo, alcance una meseta por que más selección en las poblaciones a la virulencia del virus sería imposible. Tendríamos cierta estabilidad mientras las cepas del virus con suficiente virulencia para causar infecciones generalizadas letales óptimas para la transmisión continuarían predominando en el campo, causando una apreciable mortalidad en las poblaciones pero no provocando selección ya que la resistencia de los conejos, llegaría a una meseta, porque el coste de la misma sería muy alto o no existiría suficiente polimorfismo genético para la selección sin que llegara una mutación en el genoma de los conejos europeos. Dependiendo de los niveles de resistencia de las poblaciones, podrían aparecer cepas hipervirulentas.

Una tercera opción no considerada por los científicos anteriores, es que un subtipo de virus podría evolucionar hacia la transmisión por contacto. En las granjas de conejos, es posible la coinfección con bacterias que causan enfermedades respiratorias, que ocultan los signos clínicos de mixomatosis y suprimen la respuesta inmune, ayudando a mantener la transmisión de los virus muy atenuados. Esta transmisión solo sería sostenible con altas poblaciones y de contacto cercano.

Después de 5 décadas no existen evidencias claras de que se siga alguno de los modelos mencionados como modelo de evolución único de la enfermedad. Existen evidencias de la aparición de la enfermedad de tipo fibroma, y a la vez existen evidencias de que la enfermedad en grado 1 y 2 son comunes en territorio Europeo y Australiano (Kerr *et al.*, 2015).

En nuestra Península y si bien la mayor causa de mortalidad en las poblaciones de conejo corresponde al EHV, la recuperación de las poblaciones por el impacto de la MV no ha sido total puesto que las abundancias actuales aun reflejan su efecto.

5.2 ENFERMEDAD HEMORRÁGICA VÍRICA

5.2.1 Epidemiología y patología de la hemorragia vírica

Se desconoce mucho de la EHV hoy en día, siendo muy escasos los estudios en poblaciones de conejos silvestres. Para algunos autores incluso resulta sorprendente la escasa información genética sobre la misma en Portugal y España, cuando se han llevado a cabo en muchos otros países estudios (Muller *et al.*, 2009). En muchas publicaciones podemos encontrarla referida como VHD, “*Enfermedad Vírica Hemorrágica*” (Morisse *et al.*, 1991) y en inglés sus siglas son RHDV “*Rabbit Haemorrhagic Disease*” (Mittro y Kraus, 1993) para el virus y RHD a la enfermedad que produce, mientras Australia también se la denomina en RCD “*Rabbit Calicivirus disease*”. En algunos casos durante el trabajo utilizaremos la nomenclatura inglesa, para respetar la diferenciación que en ese idioma hacen entre el virus RHDV y la enfermedad y sus síntomas en sí, diferencias no existentes en la nomenclatura científica de la enfermedad en nuestro idioma, por lo tanto no traducibles.

El EHV es un virus de ARN, de cadena única, del género *Lagovirus*, perteneciente a la familia de los *Calicivirus*. Este género incluye también el calicivirus patogénico (RCV) que es asintomático y se considera un potencial no patogénico antecesor del EHV. Se sabe que circulan muchas cepas, algunas no patogénicas, entre las poblaciones. Aunque solo se conoce un serotipo existen 2 subtipos principales; RHDV (incluye los genogrupos 1-5) y la variante antigénica RHDVa (genogrupo 6) encontrada en Italia por primera vez en 1997, la cual produce los mismos signos clínicos y patológicos que la RHDV pero varía en su antígeno y posee otras diferencias genéticas, pero nunca ha sido detectado en poblaciones silvestres, solo en granjas (Spickler, 2007; Abrantes *et al.*, 2013).

Se identificaron, inicialmente en la Península, 3 genogrupos de EHV, de los 6 totales conocidos existentes, a través del análisis filogenético de muestras obtenidas en Portugal, España y Francia, del periodo comprendido entre 1994-2005 para estudiar su evolución (Muller *et al.*, 2009). Dicho estudio reveló que esos 3 grupos denominados grupos ibéricos, se hallaban separados pero no muy lejos, de los grupos encontrados en otras partes del mundo. Este estudio está reforzado por el mismo número de subgrupos hallados en el estudio de la tesis doctoral de Merchan (2014) que encontró 3 cepas del virus distintas en los conejos y ratones que estudió en el laboratorio, siendo únicamente una de ellas la que se encontró en todos los mamíferos utilizados en el experimento, la G1.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

El genotipo denominado G1, en países como Francia, con el tiempo ha sido reemplazado mientras en la península seguía siendo el mayoritario, al menos hasta 2011, lo que apoyaría la teoría de que los Pirineos actúa como barrera natural para la dispersión de la enfermedades (Muller *et al.*, 2009).

En Portugal, el aislamiento del Pico, en las Azores, dio lugar a una cepa única y endémica de la enfermedad, lejos, pero a su vez lo suficientemente cerca de los genogrupos 1-5 de la EHV tradicional, cuya distancia genética es compatible con una evolución independiente de la enfermedad, introducida en las islas, hace 17 años. (Esteves *et al.*, 2014).

Se creía que la enfermedad hemorrágica vírica afecta únicamente a conejos, puesto que experimentalmente intentar infectar otras especies no dio resultado, ni tampoco la inoculación a dosis letal DL50 para conejos, en otros animales de mayor envergadura como caballos o ciervos e incluso otras especies australianas (Gould *et al.*, 1997). Sin embargo los estudios más actuales revelan la primera confirmación de un salto entre especies, al haberse secuenciado y amplificado el gen de la cápsida proteica VP60, en liebres ibéricas, encontradas muertas en los 90 en Portugal. Las evidencias prueban dos infecciones independientes, una en 1996, y otra en 1998. Representaría la primera evidencia de una transmisión entre especies de la clásica EHV que se consideraba anteriormente “especie-dependiente” (Lopes *et al.*, 2014).

A su vez, los ratones de campo (*Apodemus Sylvaticus*) y ratones morunos (*Muss pretus*) pueden contener las cepas del virus al estar en contacto con él, pudiendo llegar a convertirse estos mismos en vectores de transmisión, provocando la respuesta inmune de los conejos con los que conviven (Merchan, 2014). Las moscas, pulgas, y otros artrópodos también son vectores de transmisión muy eficientes (Spickler, 2007).

Se sabe que algunos carroñeros y depredadores a pesar de comer conejos muertos por la infección de EHV no extienden el virus pero pueden desarrollar respuesta inmune. (Simon *et al.*, 1994; Frolich *et al.*, 1998). En zorros rojos (*Vulpes vulpes*) que ingirieron conejos infectados se les detectó anticuerpos pero ninguna replicación del virus. (Leighton *et al.*, 1995) y también se sabe que los perros salvajes que transportan el virus, actúan como fuente de infección. En Australia, y en Nueva Zelanda se ha detectado seroconversión en kiwis (*Apteryx australis*) expuestos a material contaminado con el virus (Buddle *et al.*, 1997).

Se transmite de forma horizontal generalmente, por contacto directo o indirecto, a través de todas las rutas, es decir tanto oral, intranasal, intramuscular e intravenosa.

Parece ser que la principal vía de infección es la oral, seguida de la conjuntival y la respiratoria, y por último la traumática en piel, siendo la más mortal de todas ella la vía oral (Xie *et al.*, 1986). Se cree que todas las excreciones de los conejos enfermos contienen el virus, ya sean respiratorias, heces u orina.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

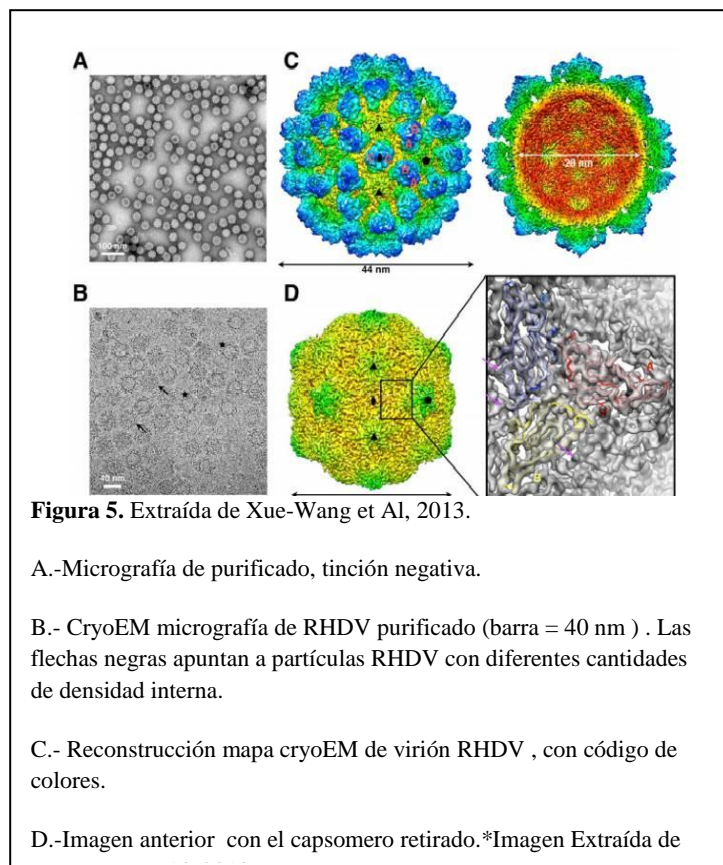
La infección puede permanecer en los animales hasta un mes, y es posible la infección por contacto con un cadáver e incluso solamente por el contacto con el pelo de un animal infectado.

Los últimos estudios apuntan a que es posible que los conejos mantengan infecciones latentes o persistentes, aunque aún se desconoce la forma en que el virus se reactivaría en los portadores o el plazo para ello.

En laboratorio se ha demostrado que el virus puede sobrevivir 7 meses y medio, en tejidos conservados a 4°C y por más de 3 meses cuando la temperatura es de 20°. También se observó que la EHV sobrevive a pH3 a 50° una hora. (Spikler, 2007).

Actualmente contamos con imágenes del EHV tomadas con microscopio de electrones y reconstrucciones 3D del virus (Figura 5).

Algunos autores consideran que el virus, es un virus intestinal que se replica a sí mismo en otros órganos causando el desorden hepático-hemorrágico, para otros autores es una hepatitis vírica (Calvete y Estrada, 2000). De forma más específica y menos resumida, una vez el conejo se halla infectado, el virus se replica en el intestino delgado del conejo, e invade los órganos diana, que en este caso son el bazo, el hígado, el resto del sistema inmune y endotelios. (Huang, 1991).



Los hepatocitos infectados mueren, por tanto se produce una necrosis hepática, es decir el hígado deja de funcionar debido a la replicación del virus. También se produce microtrombosis y alteraciones de hemostasia. En casi todos los órganos se evidencian hemorragias petequiales y están acompañadas de una escasa coagulación sanguínea. (O.I.E., 2008).

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Estos síntomas dan lugar a que el animal muera por disfunción orgánica múltiple, sobre todo porque se produce una masiva coagulación de la sangre, lo que da lugar a tromboembolias en la totalidad de los órganos, especialmente en los pulmones, y ahí llega el fallo respiratorio y cardíaco. El conejo muere por una infartación generalizada (Lenghaus, 1993).

La EHV tiene multitud de formas de colapsar al individuo llevándolo a la muerte, aunque la más habitual sea la explicada anteriormente.

La enfermedad se presenta sintomatológicamente en los individuos en 4 formas:

Periaguda/ hiperaguda: los conejos infectados mueren de forma súbita sin que se observe ninguna anomalía clínica precedente, a veces fiebre y la muerte llega entre 12-36 horas. Ocasionalmente descarga espumosa hemorrágica en nariz o vagina (Figura 6).

Aguda: los animales presentan depresión, apatía y anorexia. Aumento de la frecuencia respiratoria y cianosis, constipación diarrea con hematuria. Antes de morir convulsiones trastornos nerviosos e incluso gritar.



Figura 6.Clásica imagen de conejo muerto por EHV. No en todos los conejos muertos afectados aparece sangre en las fosas nasales como en este caso. Foto F. Silvestre.

Subaguda/ subclínica: depresión, anorexia y fiebre. Los síntomas clínicos duran dos o tres días y normalmente los animales sobreviven.

Crónica: persistente infección, pero asintomática en la mayoría de los casos. (Spickler, 2007; Calvete y Estrada. 2000)

La mortalidad del EHV está relacionada con la edad del conejo infectado siendo muy alta en animales adultos, rondando cifras de hasta el 100% de los individuos, y el 90%

para subadultos y juveniles mientras para los conejos de escasos días de vida o semanas la mortalidad es nula siendo prácticamente inmunes a ella. (Smid *et al.*, 1991; Xu, 1991, Calvete, 2007). Los índices más altos de morbilidad y mortalidad se ven en los conejos adultos, de poblaciones expuestas por primera vez. Los conejos jóvenes de menos de 8 semanas, tienen menos probabilidad de enfermarse o morir. En algunos experimentos, el 40% de los conejos de 5 a 8 semanas sobrevivieron, cuando un 90% de los conejos adultos murieron por la misma dosis (Spickler, 2007).

A veces los adultos pueden sobrevivir a la forma subclínica de la enfermedad, por tanto, una hembra superviviente, pasa a su descendencia por lactancia los anticuerpos frente al EHV.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Eso hace que sus crías sean resistentes a la infección hasta las 10 semanas de edad. A partir de las 12-15 semanas, los anticuerpos maternos ya han desaparecido y se consideran jóvenes, lo cual suele provocar que en ese rango de edad si existe contacto con la enfermedad los individuos sucumban. Sin embargo, esa misma hembra al sobrevivir a la infección, mantendrá niveles protectivos de anticuerpos en su propio organismo, entre 12-18 meses (Calvete y Estrada, 2000).

Algunos autores (Calvete, 2006) creen que la enfermedad se manifiesta de forma diferente según la densidad poblacional del conejo, calificándola por tanto de enfermedad densodependiente. El mismo autor afirma que alcanzando densidades de 10 conejos/ha, se disminuye el impacto de la EHV.

No existe consenso sobre si existe sensibilidad genética a la afección por EHV, Argüello (1988) cree que sí, ya que encontró en animales seleccionados para la industria alimentaria menos mortalidad que en animales silvestres, y como él, Chasey *et al.* (1997), que han encontrado rangos variables entre el 90 y el 75% de mortalidad en conejos domésticos neozelandeses a diferencia de otros trabajos donde los resultados fueron más altos.

Más recientemente, en el ámbito del estudio sobre la importancia de la genética en la incidencia de la enfermedad, (Alda *et al.*, 2010), se estudió mediante el análisis de más de 600 muestras obtenidas de 18 poblaciones durante los años 2002-2004, por toda España, la variabilidad y estructura genética de las poblaciones de conejo donantes y receptoras utilizadas en los actuales planes de repoblación, así como la variabilidad y estructura genéticas del MV y del EHV. Pretendían averiguar si la existencia de individuos resistentes a estas enfermedades es debida a que son singulares desde el punto de vista genético o a que son portadores de cepas de virus menos virulentas. Los resultados no fueron concluyentes. Sus resultados evidenciaron que las características genéticas de los conejos no condicionan la susceptibilidad de padecer Mixomatosis ni EHV. Así mismo, todas las cepas de cada virus tienen la misma capacidad de producir cada una de las enfermedades estudiadas en todos los conejos.

Sin embargo si existen muchas referencias que relacionan incidencia de EHV y estacionalidad, de tal forma que aunque la enfermedad pueda producirse en cualquier momento del año, prevalezcan los meses fríos.

La EHV se detecta a día de hoy, con varios métodos: enzimoimmunoanálisis, métodos de reconocimiento de ácidos nucleicos, microscopía electrónica, prueba de la hemoaglutinación, inmunotinción, inmunoelectrotransferencia, inoculación en conejo... siendo el más extendido por detectar todas las cepas, el método ELISA (ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas) que es un tipo de estudio serológico. El tejido con mayor concentración de virus suele ser el hígado y es en él en el que se realizan los test de laboratorio (O.I.E., 2012).

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

5.2.2 Evolución temporal y geográfica

La EHV se considera fundamentalmente europea ya que no existen virus similares en lagomorfos americanos, aunque se conocen casos de anticuerpos presentes en liebres argentinas importadas para Italia, lo que daría lugar a pensar que la forma atenuada de la enfermedad fue introducida allí con su hospedador mientras aquí permanece la forma virulenta. (Calvete y Estrada, 2000).

Su origen es totalmente incierto, tanto geográfica como temporalmente, aunque las pruebas filogenéticas y los estudios serológicos, determinan un origen europeo. Existen pruebas en sueros conservados de 1975 por toda Centroeuropa, en las que aparecen los anticuerpos de la enfermedad, por lo que la forma subclínica llevaría mucho tiempo presente, en formas no virulentas décadas antes de las epidemias de los 80. Aunque no fue identificada como tal hasta 1984 en China (Liu *et al.*, 1984) y dos años después surgieron los primeros casos en Europa. Esto implicaría que podrían haber existido varias fuentes de difusión al mismo tiempo por el mundo.

Algunos autores creen que por la evolución de la enfermedad, es posible que hayan existido brotes de la enfermedad no diagnosticados, anteriores a los actuales, que justificarían, la resistencia a la enfermedad en ciertas poblaciones de conejos. (Arques, 2000).

En la Península Ibérica, la enfermedad hizo su aparición a finales de los años 80, concretamente en 1988 (Argüello *et al.*, 1988). Su aparición supuso la práctica desaparición del lagomorfo y la fragmentación y merma considerable de sus poblaciones en áreas tradicionales de alta abundancia. Se estima que en su primera fase la mortalidad alcanzó en España un 55% según algunos autores (Peiró y Seva, 1991) y un 75% para otros (Villafuerte *et al.*, 1995) Como resultado de la rápida propagación de la enfermedad desde 1988, se intensificó la fragmentación de las poblaciones de conejo, causando la extinción de algunas poblaciones y se produjeron cambios en el patrón de distribución de otras. (Virgós *et al.*, 2003). En nuestra península, la enfermedad ha desarrollado carácter enzoótico, es decir, se ha vuelto recurrente periódicamente.

Un estudio ha demostrado que solo un 26% de las poblaciones de conejos estudiadas (zona de Teruel) habían conseguido aumentar sus poblaciones en el periodo estudiado de 14 años entre 1992 y 2004 después de haber empezado a sufrir brotes de la EHV. (Calvete *et al.*, 2006) En dicho estudio se buscaba determinar si 2 años después, y 14 años después del impacto inicial de la EHV, la estructura y composición del hábitat había cambiado en relación a la abundancia del conejo, así como también se pretendía identificar los factores del medio asociados a las tendencias poblacionales del conejo a largo plazo, después del golpe a las poblaciones ocasionado por la EHV.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Otros estudios implican y responsabilizan a esta enfermedad de forma directa, del descenso de hasta un 49% de las poblaciones de conejo en Ándujar-Cardena (Guzman *et al.*, 2012).

Mientras tanto otros investigadores sugieren que la evolución de la EHV tiende a estabilizarse en algunas poblaciones (Blanco y Villafuerte, 1993) y muchas teorías han surgido para explicarlo.

Una de ellas se centra en la aparición de altos niveles de inmunidad asociadas a poblaciones de alta densidad de individuos. Otras teorías defienden la existencia de formas no patogénica en la naturaleza que podrían ayudar en la aparición de los altos niveles de inmunidad (Nagesha *et al.*, 2000).

Algunos estudios actuales se centran en averiguar si el virus persiste dentro de las madrigueras, si los mismos conejos actúan como reservorios y en averiguar el papel de los pequeños vertebrados como reservorios de la misma, aunque aún no se conocen los resultados (Merchan, 2014). El papel de los factores epidemiológicos en la propagación de la EHV tampoco se ha descubierto aun, como también se desconoce la localización del virus entre brotes.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

5.2.3 La nueva variante de la enfermedad hemorrágica del conejo

Se ha descubierto recientemente una nueva variante del virus que está afectando a la totalidad de la Península Ibérica. Esta nueva cepa se considera por primera vez descrita en Francia en 2010 en granjas (Le Gall-Recule *et al.*, 2013).

El descubrimiento de la nueva cepa en nuestro país tiene su fundamento en la aparición en 2011 de brotes totalmente atípicos de EHV.

En el caso de los conejos silvestres, la nueva cepa fue detectada durante la monitorización experimental de una población de conejos en Zaragoza durante 2010-2011, coincidiendo con los brotes en granjas. Se diagnosticaron un total de 12 conejos muertos por EHV y en 2011 un total de 9 cadáveres. En todos los conejos de 2010 y en tres de 2011, la cepa era la original, pero en el resto de 2011 se identificó una cepa diferente. Las pruebas serológicas mostraron que era una variante que bautizaron como RHDV-N11 (Calvete *et al.*, 2012) aunque otros autores denominan a esta nueva cepa RHDV2, o RHDVb. Genéticamente, se considera a esta nueva cepa, más cercana a los virus patogénicos del conejo (RCV's) que a los EHV clásicos.

Durante el periodo entre septiembre de 2011 a febrero de 2012 se procedió al análisis de muestras de conejos fallecidos entre diferentes rangos de edad desde crías hasta adultos comprobándose con estos análisis, que la nueva cepa es capaz de afectar y matar individuos que habían sido vacunados contra la cepa original (Dalton *et al.*, 2014). Además, esta nueva cepa, también es capaz de infectar otras especies, al menos en laboratorio; en concreto liebres, del género *Lepus Capensis mediterraneus* (Puggioni *et al.*, 2013), como la enfermedad clásica también es capaz de hacer.

El diagnóstico de esta nueva variante de EHV, requiere un proceso diferente al habitual, si bien, se utiliza el test ELISA, que detecta todas las cepas de EHV, luego se utiliza una prueba de PCR específica para la nueva variante. (Sarto *et al.*, 2013).

Los investigadores, a finales del 2014 aun no están en el punto de poder asegurar si dicha nueva variante es como a primera vista se estima, más grave que la enfermedad anterior, pero si han detectado que afecta a individuos más jóvenes, entre los diez y once días, que antes no eran afectados y a ejemplares adultos vacunados contra la anterior enfermedad.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Patológicamente por tanto, podríamos resumir las diferencias fundamentales de la nueva cepa respecto a la enfermedad clásica en:

- Susceptibilidad de los animales jóvenes a la nueva variante.
- Susceptibilidad a la nueva variante de animales adultos vacunados.
- Una tasa de mortalidad distinta, de hasta un 50% en gazapos, y un 10% en adultos, frente al 90% de mortalidad en conejos mayores de 2 meses de la EHV clásica.
- Diferentes vías de diseminación, ya que se cree que esta nueva variante se disemina a través de las heces (Dalton *et al.*, 2015).

Esta nueva forma de diseminación, podría otorgar una importante ventaja a la nueva cepa frente a las cepas clásicas. En Portugal, los análisis de 57 muestras recogidas en 12 emplazamientos, entre 2013 y 2014 dieron positivo a la nueva cepa, y ninguno para el genotipo G1, el único presente en Portugal hasta la fecha (Muller *et al.*, 2009; Abrantes *et al.*, 2013) lo que nos lleva a pensar que la nueva variante ha reemplazado el genotipo G1 en el país vecino (Lopes *et al.*, 2014).

Pese a la aparición de esta nueva variante, en nuestro país la mayoría de las muertes de conejos en el campo y granjas se presuponen correspondientes a la enfermedad original. Aun así, se relaciona directamente el decrecimiento entre un 70% y un 80% de las poblaciones de conejo bajo seguimiento en Aragón y en Doñana, con la nueva variante del virus (Delibes *et al.*, 2014).

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

5.3 Herramientas de gestión y control y actuaciones

Los apartados anteriores han reflejado la información encontrada hasta la actualidad, que refuerza y razona la necesidad de estudio e implantación de medidas para paliar la crisis de abundancia de población del conejo.

Estas medidas suelen resumirse en 5 grupos (Angulo, 2003): a- manejo de hábitat, b - translocación de individuos, c- control de depredadores, d- lucha contra las enfermedades y e - gestión de la caza. Las medidas a y b se relacionan directamente con la medida d, la que más nos interesa para este nuestro trabajo.

Las medidas del tipo a), buscan un manejo de hábitat que por su carácter de solución a medio-largo plazo, se relacionan con la lucha de las enfermedades. Tanto los modelos teóricos como los datos de campo sugieren que las zonas con mejores condiciones de hábitat, las poblaciones suelen estar en equilibrio con las enfermedades y, por tanto, son más saludables (Delibes, 2009).

Dichas medidas de manejo de hábitat buscan aumentar la superficie de los ecotonos que combinan el matorral y las zonas abiertas, junto con suelos blandos, de manera que constituyan el hábitat ideal del conejo de monte. Pese a la gran variación en la efectividad de las gestiones de manejo, la intensidad de reproducción está asociada a la disposición de alimento de buena calidad (Villafuerte *et al.*, 1997; Wallage-Drees y Michielsen 1989) Moreno y Villafuerte (1995) demostraron que el manejo de hábitat incrementa las poblaciones de conejo hasta cinco veces en un breve espacio de tiempo. Los resultados del manejo de hábitat así como otras medidas de gestión, demostraron ser eficientes durante los periodos de análisis, en la manutención y soporte de una población de conejos reintroducida, a corto y largo plazo (Rouco, 2008).

La pérdida de hábitat tanto en calidad como cantidad, puede considerarse corresponsable de la deriva de la especie. Este cambio de hábitat es la directa consecuencia del abandono del medio rural, que ha propiciado que los cultivos y pastos abandonados, hayan sido colonizados por matorral, creando medios muy cerrados y totalmente inapropiados para el abastecimiento del conejo. Además la agricultura actual favorece la concentración parcelaria y que en las parcelas la práctica de aprovechamiento más común sea el monocultivo. Estos cambios han traído consigo la reducción o en muchos casos la eliminación de áreas de refugio y la imposibilidad de que los conejos obtengan alimento todo el año.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Dada la situación actual, la recuperación del hábitat para el conejo presenta varios frentes de actuación a diversas escalas:

- 1- Desarrollo a nivel europeo, nacional y regional de políticas agrarias en las que se favorezcan zonas mixtas de bosque y pastos.
- 2- Disminución de la presión ejercida por el ganado doméstico y/o las especies de caza mayor.
- 3- Prevención de la pérdida de hábitat y restauración de las zonas deterioradas
- 4- Actuaciones locales para mejora del hábitat con el objetivo de incrementar el alimento disponible, aumentar los puntos de agua, potenciar refugios, o disminuir las pérdidas poblacionales.

Una vez eliminadas o controladas las causas puntuales de disminución de conejo de monte en el medio, (siendo en muchos casos estas las enfermedades tratadas en este trabajo) la mejora de las condiciones alimenticias contribuye a una rápida recuperación poblacional (Moreno *et al.*, 2008).

Estas medidas para mejorar las condiciones alimenticias podrían resumirse como: aclarar el matorral y crear nuevo pastizal en zonas pequeñas, pero múltiples, recurriendo a la siembra si es necesario de gramíneas vivaces y leguminosas.

Los puntos b) “traslocación de individuos” y d) “lucha contra la enfermedad” mantienen una estrecha relación, puesto que la lucha contra la enfermedad se centra en el objetivo de encontrar formas de inmunización a largo plazo, existiendo en la comunidad científica el debate en la actualidad: vacunación sistemática sí, vacunación no, para los ejemplares trasladados en sueltas.

Los estudios serológicos y genéticos a conejos de 19 áreas geográficas (Alda *et al.*, 2010), indican un porcentaje muy alto de individuos que han estado expuestos al virus por toda la península, frente a un número menor de ejemplares positivos para RHD, bien porque no han estuvieron expuestos, bien porque la supervivencia a la enfermedad es mucho más baja que a la mixomatosis. Los resultados interesantes de este trabajo en relación a las traslocaciones, nos muestran que si bien la mixomatosis se comporta como una única población, existen reductos, en Mallorca y Galicia, cuyo tipo de virus era solamente exclusivo de los ejemplares pertenecientes a esas zonas, por lo tanto en una traslocación, haría necesario no repoblar con conejos de otras regiones, por la impredecibilidad del comportamiento de las cepas diferentes en esas poblaciones de conejos. En el caso de RHD existe incluso más variabilidad entre las cepas, por lo que las traslocaciones podrían estar sesgando los tipos de virus presentes en las poblaciones.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Estos datos demostraron la importancia de que las traslocaciones se hagan siempre con ejemplares de zonas cercanas al terreno de repoblación. Esta afirmación también es apoyada por la UICN llegándose a afirmar que las repoblaciones han sido en ocasiones directamente responsables de un mayor impacto de la mixomatosis y la enfermedad hemorrágica.

Solo se debería repoblar, cuando la población de conejos se encuentre en un nivel de densidad tan bajo que haya dejado de jugar su papel ecológico (San Miguel *et al.*, 2006).

Asociados a las traslocaciones, suelen unirse los programas de vacunación.

Originariamente, para la vacunación contra la mixomatosis se usaban cepas de la RFV heterólogas (virus del Fibroma de Shope), pero posteriormente, una variante de la cepa MSD de la mixomatosis, atenuada en cultivo celular, ha sido usada en combinación con cepas derivadas de la cepa originaria Laussane atenuadas, y son las denominadas homólogas (Pagés, 2003; Kerr *et al.*, 2015). Para la EHV, se introdujo la vacunación, a base de cepas atenuadas por clarificación y adyuvación, extraídas de órganos diana de animales infectados, en la década de los 90 (Argüello, 1991). Su obtención se considera problemática por la necesidad de sacrificio de los animales y los riesgos asociados al manejo del virus, pero sigue siendo utilizado hasta la actualidad por su efectividad, (solo se comercializa una vacuna de desarrollo diferente, obtenida por Spibey *et al.*, 2012) a pesar de la necesidad semestral de revacunación, en las granjas productivas (Leutholda *et al.*, 2014) aunque no es eficaz contra la nueva variante RHDVb de la enfermedad (Le Gall-Recule *et al.*, 2011; Dalton *et al.*, 2012).

Para algunos autores, la vacunación es una técnica compleja, costosa y de escaso o nulo efecto (Ferreira *et al.*, 2009). Los resultados son dispares en los casos estudiados; en el seguimiento a una población traslocada, hiperimmunizada (vacunación + inmunización natural) a los 5 meses, reportó un 100% de seropositividad y una tasa de supervivencia superior al 50 % que significaba una abundancia de un 193% respecto al año anterior de conejos, gracias a la translocación. (Muller *et al.*, 2009).

En otro estudio la vacunación redujo en un 20,36% la mortalidad, estimándose un aumento de 1,1 año, la duración de vida media de los conejos vacunados frente a los no vacunados. En dicho estudio también se tiene en cuenta que la vacunación de jóvenes sin embargo produjo una alta mortalidad en la semana posterior al marcaje que se convierte en un aumento de la supervivencia de los conejos vacunados a partir de la segunda semana. Se llega en dicho estudio incluso a afirmar que la vacunación de los jóvenes reduce en un 28,97% la mortalidad de los mismos durante su primer año de vida. (Calvete y Estrada, 2000).

Hay quienes sugieren que una manera de controlar las enfermedades en las poblaciones de conejos silvestres son las campañas de vacunación (Cabezas *et al.*, 2006), a pesar de que no se pueden ignorar los efectos negativos debidos al estrés reseñados por Calvete *et al.*, (2004).

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

En el estudio de Guitton *et al.*, de 2008, se muestra cómo lograr una campaña de vacunación efectiva controlando la proporción de conejos vacunados y la temporada de la vacunación. Incluso hay quienes afirman que la vacunación contra la mixomatosis y el RHD es especialmente útil en poblaciones pequeñas de áreas específicas. (Arthur y Louzis, 1988).

La hiperinmunización vuelve a ser tratada más recientemente, “*Hiperinmunización frente a la Enfermedad Hemorrágica Vírica utilizando virus de campo en las poblaciones de conejo de monte*” (Calvo *et al.*, 2013) se aplicaron kits de hiperinmunización en la época reproductora buscando una mayor infección de individuos jóvenes que no incrementase la mortalidad de la población expuesta. Dicho estudio de campo, demostró que la introducción controlada del virus no produjo brotes de mortalidad por EHV sino que incluso limita la intensidad de los mismos en poblaciones cercanas, afirmando ser una alternativa real para controlar el impacto negativo de EHV.

Pero la vacunación se pone en entredicho de nuevo si hacemos caso a los resultados estudiados por el IREC en el área de compensación del embalse de los melonares, entre 2002 y 2007 donde se utilizaron conejos no vacunados combinados con manejo del hábitat en busca de una población inicial densa que mantuviese por si misma niveles elevados de anticuerpos frente a EHV (Cotilla *et al.*, 2010).

Para el conocimiento de los autores, su estudio significó el primer estudio de repoblaciones de especie, que no utilizó animales vacunados en la reintroducción como venía haciéndose anteriormente de forma sistemática (Calvete *et al.*, 1997; Letty *et al.*, 2000; Calvete *et al.*, 2004; Moreno *et al.*, 2004; Cabezas y Moreno, 2007).

Para apoyar sus tesis de no vacunación de los animales introducidos, hacían referencia al hecho de que la vacunación podría interferir seriamente sobre la respuesta inmune de los animales que de manera natural tienen anticuerpos, comprometiendo la supervivencia de los conejos en futuros brotes. (Guitton *et al.*, 2008). Finalmente se concluye en dicho estudio que la vacunación no es necesaria siempre que los animales traslocados provengan de poblaciones densas, porque ya presentarían anticuerpos para ambas enfermedades. Esta opinión es defendida por más autores (Catalan *et al.*, 2008).

En este mismo año 2015, la vacunación con la vacuna homologa más comercializada para la mixomatosis en granjas (Mixohipra-H, sistema Dermojet) mostró para los animales vacunados intradérmicamente altos niveles de respuesta de anticuerpos entre 15 y 30 días después de la vacunación, en todos los animales así vacunados, y solo un 18% de los vacunados con la misma vacuna pero de forma subcutánea, mostraron el mismo nivel de respuesta (Dalton *et al.*, 2015).

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

A nivel productivo, es decir, en las granjas, no existe controversia alguna respecto a su uso, y los animales son vacunados en un porcentaje superior al 90%, tanto de MV como de EHV. (Rossell, 2013).

Es interesante reseñar respecto a la vacunación, que hace más de una década, en el 2000, comenzó a forjarse la idea, de unir las dos vacunas, de tal manera que una sola vacunación protegiera contra ambas enfermedades y que además pudiera producir respuesta inmunitaria en animales no vacunados en contacto con los vacunados para asegurar la expansión de la inmunidad adquirida y reducir los riesgos y el estrés derivados de la captura y vacunación de animales silvestres.

La vacunación conjunta a día de hoy, es posible, siendo habitualmente usada la Novimac mixo vhd, de laboratorios MSD Animal Health.

Sin embargo, lograr la inmunización entre conejo vacunado-no vacunado, no se ha logrado aún. Los estudios en este aspecto se centraron en recombinar el virus de la mixomatosis de la cepa 6918 muy poco virulenta, para que expresara la cápsida proteica de la EHV (proteína VP60) y los mismos vectores de transmisión de la mixomatosis, transmitiesen el virus recombinado inmunizando sin necesidad de capturas. Las primeras pruebas con este virus recombinado en laboratorio, fueron aparentemente satisfactorias, dando lugar a la conocida como vacuna Mixoma-VP60, o también como ISPANVAC, de laboratorios SYVA. Producía al ser administrada de forma subcutánea anticuerpos de respuesta contra ambas enfermedades y lo más importante una cierta capacidad de transmisión horizontal, en un muy esperanzador 50% a los conejos no vacunados (Torres *et al.*, 2001). Pero su evolución en las pruebas de campo no fue la esperada. Desde 2004 hasta 2011 las pruebas si bien constataban la inmunización a los conejos vacunados durante un año y que no era peligrosa para hembras gestantes ni para el medio ambiente; los conejos no vacunados, no resultaban protegidos en ningún caso. De ahí, que en la relación beneficios/riesgos, de dicha vacuna, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), haya resuelto negativamente respecto a su uso; resolución similar a la emitida por la Agencia Española del Medicamento, en 2014.

De forma contraria, en Australia también se le ha insertado un gen a la enfermedad de la mixomatosis, en este caso un gen que produce una proteína esencial para la unión del ovulo con el gameto. El resultado es que el animal infectado con el virus recombinado produce anticuerpos contra esa proteína produciéndose infertilidad. (Angulo, 2004).

Existen también dos vacunas en pruebas contra la nueva variante de la EHV, la última consiguió la aprobación para su uso en granjas en 2014.

Algunas actuaciones locales se están llevando a cabo para favorecer a la especie, (a nivel de ONGs, Federaciones de caza, comunidades autónomas...) pero hasta el momento no se ha elaborado un plan de acción a escala nacional, aunque a nivel autonómico algunas comunidades cuentan con borradores de planes de gestión para la especie.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

El conejo nunca ha sido considerado especie amenazada aunque haya sido denominada como “vulnerable” por la UICN (Cabezas *et al.*, 2006).

A nivel europeo, la importancia de la conservación de la especie aparece en su introducción dentro del Programa LIFE de apoyo financiero, en sus estrategias de conservación y gestión de especies amenazadas vigentes, entre las que se incluye la estrategia para la conservación del lince ibérico.

Sin embargo en la página web <http://www.lifelince.org> si bien aparece claramente un apartado específico para el conejo, donde aparecen registradas las fechas de los últimos censos hasta 2014, no he logrado obtener los resultados de los mismos a pesar de mis sucesivos intentos de comunicación, quizá debido a un aparente abandono de la misma desde mediados de 2014.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

6. CONCLUSIONES

Al término de este trabajo, la información recopilada, da pie a extraer varias conclusiones:

-La EHV es la enfermedad de mayor impacto negativo en las poblaciones de conejo, que continúan en descenso, y la aparición de la nueva variante, es una amenaza que no podemos ignorar. Por lo que habría que continuar con su estudio, para llegar a la resolución de cuestiones como: averiguar la estacionalidad de esta nueva variante, lograr una vacuna segura y determinar el impacto real respecto al total de muertes producidas por EHV en la península, etc.

-Si bien, es un método que plantea serias dudas por sus daños colaterales asociados; la vacunación aparece como el único método directo, con porcentaje de éxito razonable, para disminuir el impacto de la enfermedad in-situ. Buscar la forma en la que se produzca la inmunización horizontal, “conejo vacunado-novacunado”, podría ser la clave para reducir los riesgos de manejo de los individuos y ser la llave para la defensa real de las poblaciones ante las enfermedades.

-A partir de 2011, los planes de recuperación de la especie, han sufrido serios recortes por la situación económica en la que nos hallamos inmersos. Sin embargo, la gestión del medio es indispensable, las autoridades competentes deben asumir un compromiso serio en dicho ámbito, si queremos que el conejo europeo de monte (*Oryctolagus cuniculus*) mantenga los niveles que propiciarían la recuperación del lince ibérico (*Lynx pardinus*). A lo largo de la redacción de este trabajo podemos extraer, que parece que los esfuerzos actuales, a pesar de las aportaciones económicas internacionales, no son suficientes en nuestro país.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abrantes J., Lopes A.M., Dalton K.P., Melo P. Correia J.J. Ramad M., Alves P.C., Parra F., Esteves P.J., (2013) New variant of haemorrhagic disease virus Portugal. *Emerging Infectious Diseases* 19: 1900-1902.

Abrantes J., Lopes A.M., Dalton K.P., Parra F., Esteves P.J. (2014). Detection of RHDV on the Iberian Peninsula: isolation of an RHDVa strain from a Spanish rabbitry. *Archives of Virology* 159: 321-326

Aguado, E. (2004) Factores que afectan a la distribución y abundancia del conejo en Andalucía. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. [En línea] En: <http://eprints.ucm.es/tesis/bio/ucm-t26821.pdf>

Alda, F., Gaitero, T., Suárez, M., Merchán, T., Rocha, G., Doadrio, I. (2010). Evolutionary history and molecular epidemiology of rabbit haemorrhagic disease virus in the Iberian Peninsula and Western Europe. *BMC evolutionary biology*, 10: 347.

Alda F., Gaitero T., Alcara L., Zardoya R. , Doadrio I., Suárez M. (2010) Coevolución de los virus de la mixomatosis y de la enfermedad hemorrágica con el conejo (*oryctolagus cuniculus* L., 1758) en la península ibérica. *Laboratorio Veterinario Avedila*, 52: 24-28

Alda, F., Gaitero, T., Suárez, M., & Doadrio, I. (2009). Molecular characterisation and recent evolution of myxoma virus in Spain. *Archives of Virology*, 154: 1659-1670.

Alonso M., Pagés-Mante A. (2003). Respuesta serológica tras la vacunación contra la mixomatosis mediante distintos sistemas de aplicación. XXVIII Symposium de Cunicultura 89.

Angulo E., Cooke B. (2002). First synthesize new viruses then regulate their release? The case of the wild rabbit. *Molecular Ecology* 11: 2703-2709.

Angulo, E. (2004). El Monte mediterráneo en Andalucía. Consejería de Medio Ambiente, Junta de Andalucía, Sevilla. Herrera, C. M. (Ed.). *El conejo* 122-125

Arenas A., Napp J., Arena-Montes S., Borge A., Carbonero C., Perea A., Cadenas A., García Bocanegra, I. (2012). Serological response against myxoma virus and rabbit hemorrhagic disease virus in European wild rabbits using commercial vaccines. *Journal of Wildlife Management*. 76: 103-107

Argüello J.L. (1988) Enfermedad vírica del conejo en España. *Med. Vet.* 5: 645-650

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Argüello J.L. (1991). La enfermedad hemorrágica viral del conejo: vacunación y respuesta inmunológica. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 10:459-470.

Arques Piña J. (2000). Ecología y gestión cinegética de una población de conejos en el sur de la provincia de Alicante. Tesis Doctoral. Universidad de Alicante. [En línea] En: <http://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/3218/1/Arques%20Pina,%20Jos%C3%A9.pdf>

Arthur, C. P., Louzis, C. (1988) Rabbit Myxomatosis in France: a review. Revue Scientifique et Technique – Office International des Epizooties 7: 939-957

Bárcena, J., Morales, M., Vázquez, B., Boga, J. A., Parra, F., Lucientes, J., ... & Torres, J. M. (2000). Horizontal transmissible protection against myxomatosis and rabbit hemorrhagic disease by using a recombinant myxoma virus. Journal of Virology, 74: 1114-1123.

Blanco J.C., Villafuerte R. (1994). Factores ecológicos que influyen sobre las poblaciones de conejos. Incidencia de la enfermedad hemorrágica. Informe Técnico. Empresa de Transformación Agraria, 137.

Bertó-Moran A., Pacios I., Serrano E., Moreno S., Rouco C. (2013). Coccidian and nematode infections influence prevalence of antibody to myxoma and rabbit hemorrhagic disease viruses in European rabbits. Journal of Wildlife Diseases 10-17.

Biadi F., Le Gall, A. (1993) El conejo de monte. Ed. Hatier. Paris.

Blanco-Aguilar J.A., Delibes-Mateos M., Arroyo B., Ferreras P., Casas F., Real R., Mario Vargas J., Villafuerte R., Viñuela J. (2012). Is the interaction between rabbit hemorrhagic disease and hyperpredation by raptors a major cause of the red-legged partridge decline in Spain?. Eur. J. Wild Res. 5:433-439

Boag, B. (1988). Observations on the seasonal incidence of myxomatosis and its interactions with helminth parasites in the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). Journal of Wildlife Diseases, 24: 450-455.

Boag, B., Lello, J., Fenton, A., Tompkins, D. M., & Hudson, P. J. (2001). Patterns of parasite aggregation in the wild European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). International journal for parasitology, 31: 1421-1428.

Branco, M., Ferrand, N., and Monnerot, M. (2000) Phylogeography of the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) in the Iberian Peninsula inferred from RFLP analysis of the cytochrome b gene. Heredity 85: 307-317.

Buddle B.M., de Lisle G.W., McCall K., Collins B.J., Morrissy C., Westbury H.A. (1997). Response of the North Island Brown kiwi (*Apteryx australis mantelli*) and the lesser short-tailed bat, *Mystacina tuberculata* to a measured dose, of rabbit haemorrhagic disease virus. New Zealand Veterinary Journal 45: 109-113

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Cabezas-Díaz, S., Lozano, J., Virgós, E. (2006) Justificación de una estrategia nacional de conservación para el conejo (*Oryctolagus cuniculus*). [En línea]. Disponible en: <http://www.lifeline.org/public/Justificaci%C3%83%C2%B3n%20de%20una%20estrategia%20nacional%20de%20conservaci%C3%83%C2%B3n%20para%20el%20conejo.pdf>

Cabezas-Díaz, S., Virgós, E. (2006). El linco ibérico, una extinción anunciada. *Ars Medica*, 1: 58-72.

Cabezas, S., Moreno, S. (2007). An experimental study of translocation success and habitat improvement in wild rabbits. *Animal Conservation*, 10: 340-348.

Cabezas-Díaz S., Lozano J. Virgós E. (2009). The declines of the wild rabbit *Oryctolagus cuniculus* and the Iberian Lynx (*Lynx Pardinus*) in Spain: redirecting Conservation Efforts. *Handbook of Nature Conservation*, Cap.11 978-1-60692-993-3

Calvete, C., Villafuerte, R., Lucientes, J., Osacar, J. J. (1997). Effectiveness of traditional wild rabbit restocking in Spain. *Journal of Zoology*, 241: 271-277.

Calvete C., Estrada R. (2000). Epidemiología de enfermedad hemorrágica (VHD) y mixomatosis en el conejo silvestre en el valle Medio del Ebro. *Herramientas de gestión. Publicaciones del Consejo de Protección de la Naturaleza de Aragón*, Zaragoza.

Calvete, C., Estrada, R., Villafuerte, R., Osácar, J. J., & Lucientes, J. (2002). Epidemiology of viral haemorrhagic disease and myxomatosis in a free-living population of wild rabbits. *Veterinary Record*, 150: 776-781.

Calvete, C., Estrada, R., Angulo, E., Cabezas-Ruiz, S. (2004). Habitat factors related to wild rabbit conservation in an agricultural landscape. *Landscape Ecology*, 19: 531-542.

Calvete C. (2006). Modelling the effect of population dynamics on the impact of rabbit hemorrhagic disease. *Conserv. Bi.* 20:1232-1241.

Calvete C. (2007) Mixomatosis y enfermedad hemorrágica vírica: implicaciones para la gestión cinegética. *El conejo de Monte*, 4: 14-19

Calvete, C., Calvo, J. H., Sarto, P. (2012). Detección de una nueva variante del virus de la enfermedad hemorrágica en conejos silvestres en España. En 37th symposium de cunicultura de ASESCU 24-25.

Calvo A., Monroy F., Luquero L. (2013). Hiperinmunización frente a la Enfermedad Hemorrágica Vírica utilizando virus de campo en las poblaciones de conejo de monte. VI Congreso Forestal Español.

Cameron, C., Hota-Mitchell, S., Chen, L., Barrett, J., Cao, J. X., Macaulay, C., McFadden, G. (1999). The complete DNA sequence of myxoma virus. *Virology*, 264: 298-318.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

- Camps J. (1998). Evolución e historia de la cunicultura en España hasta 1.976. ASESCU. Barcelona.
- Camps J. (2011). Conejos: muy meritorios, pero poco reconocidos. Asociación Española de Historia de la Veterinaria.
- Casais R., Dalton K.P., Balseiro A, Parra JF., Prieto J.M. (2015) Enfermedad Hemorrágica del conejo: implicaciones de la aparición de una nueva variante. Publicaciones SERIDA. Asturias.
- Catalán, I., Rodríguez-Hidalgo, P., & Tortosa, F. S. (2008). Is habitat management an effective tool for wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) population reinforcement?. *European Journal of Wildlife Research*, 54: 449-453.
- Cattadori, I. M., Albert, R., & Boag, B. (2007). Variation in host susceptibility and infectiousness generated by co-infection: the myxoma-*Trichostrongylus retortaeformis* case in wild rabbits. *Journal of the Royal Society Interface*, 4: 831-840.
- Cattadori, I. M., Boag, B., & Hudson, P. J. (2008). Parasite co-infection and interaction as drivers of host heterogeneity. *International journal for parasitology*, 38: 371-380.
- Comisión Nacional de Protección de la Naturaleza (2008). Estrategia para la conservación del lince ibérico II (*Lynx pardinus*). [En línea]. En http://www.magrama.gob.es/es/biodiversidad/temas/conservacion-de-especies/pbl_estrategia_linceII_tcm7-329670.pdf
- Cotilla I., Delibes-Mateos M., Ramírez E., Castro F., Cooke B.D., Villafuerte R. (2010). Establishing a serological surveillance for rabbit hemorrhagic disease by combining mathematical models and field data: implication for rabbit conservation. *Eur J Wildl Res.* 56: 725-733
- Covisa J. (1998). Ordenación cinegética: proyectos de ordenación y planes técnicos. ED. Auryn 167
- Cowan D.P. (1987). Aspects of the social organization of the european rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) *Ethology* 75: 197-210.
- Chasey D., Trout R.C., Edwards S.(1997) Susceptibility of wild rabbits in the United Kingdom to rabbit haemorrhagic disease (RHD). *Veterinary Research* 28: 271-276
- Dalton K. P., Nicieza I., Balseiro A., A. Muguerza M., Rosell JM., Casai R., Álvarez A.L., y Parra F.(2012) Variant Rabbit Hemorrhagic disease Virus in Young Rabbits, Spain. *Emerging Infectious Diseases* Vol.18 No.12.
- Dalton K.P., Nicieza I., Abrantes J., Esteves P.J. y Parra J. (2014). Spread of new variant RHDV in domestic rabbits on the Iberian Peninsula. *Veterinary Microbiology* 169: 67-73.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Dalton K.P., Nicieza I., de Llano D., Gullón J., Inza M., Petralanda M., Arroita Z., Parra F. (2015) Vaccine Breaks: Outbreaks of myxomatosis on Spanish commercial rabbit farms. *Vet. Microbiol.* 178: 208-216.

Delibes-Mateos M., Delibes M., Ferreras P., Villafuerte R. (2008). The key role of European rabbits in the conservation of the western Mediterranean basin hotspot. *Conservation Biology*

Delibes-Mateos M., Gálvez-Bravo L. (2009) El papel del conejo como especie clave multifuncional en el ecosistema mediterráneo de la Península Ibérica. *Ecosistemas* 18: 14-25.

Delibes-Mateos M., Ferreira C., Carro F., Escudero M.A. y Gortazar C. (2014) Ecosystem effects of variant Rabbit Hemorrhagic Disease Virus, Iberian Peninsula. *Emerging Infectious Diseases*. Vol 20 No.12

Dellafore C.M., Muñoz S., Gallego J.B. (2006) Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) a disperser of *Retama monosperma* seeds in a coastal dune system. *Ecoscience* 13: 5-10

Di Giallonardo F., Holmes E.C. (2015). Viral biocontrol: grand experiments in disease emergence and evolution. *Trends in Microbiology*, Vol.23, No 2

Esteves P.J., Lopes A.M., Magalhaes A.J., Pinheiro A., Gonçalves D., Abrantes J. (2014). Rabbit Hemorrhagic disease virus detected in Pico, Azores, Portugal, Reveals a Unique endemic strain with more than 17 years of independent evolution. *Viruses*, 6: 2698-2707.

Fenner, F., & Marshall, I. D. (1957). A comparison of the virulence for European rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) of strains of myxoma virus recovered in the field in Australia, Europe and America. *Journal of Hygiene*, 55: 149-191.

Ferreira, C., Ramírez, E., Castro, F., Ferreras, F., Alves, P. C., Redpath, S. M., Villafuerte, R., (2009). Field experimental vaccination campaigns against myxomatosis and their effectiveness in the wild. *Vaccine*, 27: 6998–7002.

Fouchet D. Guitton J., Marchandeu S., Pontier D. (2008) Impact of myxomatosis in relation to local persistence in wild rabbit populations: The role of waning immunity and the reproductive period. *Journal of Theoretical Biology* 250: 593-605

Galvez L. (2008). El conejo europeo (*oryctolagus cuniculus*) como especie ingeniera de ecosistemas. Tesis Doctoral, Universidad de Alcalá de Henares. [En línea] En: <http://dspace.uah.es/dspace/handle/10017/2182>

García-Bocanegra I., Astorga J., Napp S., Casal J., Huerta B., Borge C., Arena A. (2010) Myxomatosis in wild rabbit: design of control programs in Mediterranean ecosystems. *Prev. Vet. Met* 93: 42-50.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

- García- Bocanegra I., Astorga R.J., Napp S., Huerta B., Carbonero A., Perea A., Arenas A.(2011). Factors affecting the seroprevalence of lagovirus infection in wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in Southern Spain. *The veterinary journal* 189: 89-94.
- Garnier, R., Gandon, S., Harding, K. C., & Boulinier, T. (2014). Length of intervals between epidemics: Evaluating the influence of maternal transfer of immunity. *Ecology and evolution*, 4: 568-575.
- Garrido J.L. (2012) La caza. Sector económico. Valoración por subsectores. FEDENCA-EEC, Madrid, 24
- Gil J. M., Virgos E. (2014). Censo 2014: confirmada la gran crisis del lince ibérico. *Revista Quercus* N° 352.
- Gómez, F., Cortázar, G., Merchán, T., Rocha, G., Serrano Pérez, S., Hidalgo, S. (2005). Distribución y abundancia del conejo de monte (*Oryctolagus cuniculus*) en Extremadura. *Conservación de la Naturaleza en Extremadura. Consejería de Agricultura y Medio Ambiente. Junta de Extremadura*.
- Gould A.R., Kettenbelt J.A., Lenghaus C., Morrissy C., Chamberlain T., Collins B.J., Westbury H.A.(1997) The complete nucleotide sequence of rabbit haemorrhagic disease virus: use of the polymerase chain reaction to detect replication in australian vertebrate and analysis of viral population sequence variation. *Virus research* 47: 7-17
- Guittou, J. S., Devillard, S., Guénézan, M., Fouchet, D., Pontier, D., & Marchandeau, S. (2008). Vaccination of free-living juvenile wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) against myxomatosis improved their survival. *Preventive veterinary medicine*, 84: 1-10.
- Guzmán N.J., Moro J., Fernández P., Pérez de Ayala R., Carrasco R., García F.J, Narváez E. (2012) Recuperación de las poblaciones de conejo de monte y de territorios de lince ibérico en los montes de Lugar Nuevo y Selladores-Contadero, Andújar (Jaén). Mº Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. Madrid.
- Heard, H. K., O'Connor, K., & Strayer, D. S. (1990). Molecular analysis of immunosuppression induced by virus replication in lymphocytes. *The Journal of Immunology*, 144: 3992-3999.
- Huang H.B. (1991) Vaccination against and immune response to viral haemorrhagic disease of rabbits: a review of research in the people's republic of China. *Revue Scientifique et Technique O.I.E.*10:481-492
- Jackwood, D. J. (2011). Viral competition and maternal immunity influence the clinical disease caused by very virulent infectious bursal disease virus. *Avian diseases*, 55: 398-406.
- Kerr PJ.(2012). Myxomatosis in Australia and Europe: A model for emerging infectious diseases. *Antiviral Research* 93: 387-415

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Kerr. PJ,Donnelly TM. (2013) Viral infections of Rabbits. Vet Clin. North Am. Exot.Anim.Pract. 16 437-468.

Kerr P.J., Liu J., Cattador I., Ghedin E., Read A.F., Holmes E. C. (2015) Myxoma Virus and the Leporipoxviruses: An evolutionary Paradigm. Viruses 7: 1020-1061.

Kerr.PJ. , Rogers B., Fitch A.,DePasseI JV.,Cattador M.I., Hudson P.J., Tschärke D.C., Ghedin E.C.(2015) Comparative analysis of the complete genome sequence of the California msw strain of myxoma virus reveals potential host adaptations.J.Viol. 87 20131080-12089.

Le Gall-Reculé G., Lavazza A., Marchandeu S., Bertagnoli S., Zwingelstein F.,Cavadiri P., Martinelli N., Lombardi G., Guérin J.L., Lemaitre E.,Decors A.,Boucher S., Le Normand B., CapucciL. (2013) Emergence of a new lagovirus related to rabbit haemorrhagic disease virus. Veterinary research 44.

Leighton F.A., Artois M., Capucci L., Gavier-Widen D., Morisse J.P. (1995)Antibody Response to Rabbit Viral Hemorrhagic Disease Virus in Red Foxes (*Vulpes vulpes*) Consuming Livers of Infected Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*).Journal of wildlife diseases 31: 41-544

Lenghaus C. (1993)Rabbit Haemorrhagic disease assessing the potential of a new virus to control wild rabbits in Australia.Australian Rabbit Control Conference, Adelaida: 18-22

Lello, J., Boag, B., & Hudson, P. J. (2005). The effect of single and concomitant pathogen infections on condition and fecundity of the wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). International journal for parasitology, 35: 1509-1515.

Letty, J., Marchandeu, S., Clobert, J., & Aubineau, J. (2000). Improving translocation success: an experimental study of anti-stress treatment and release method for wild rabbits. Animal Conservation, 3(03), 211-219.

Leuthold M. M., Dalton K.P., Hansmana G.S.(2015) Estructural Analysis of a Rabbit Hemorrhagic Disease Virus Binding to Histo-Blood Group Antigens. Virol.89:2378-2387.

Liu S.J., Xue H.P., Pu B.Q., Qian N.H. (1984) A new viral disease in rabbits. Animal Husbandry and Veterinary Medicine 16: 253-255

Lopes AM., Marques S., Silva E., Magalães M.J., Pinheiro A., AlvesP.C., Le PenduJ.,EstevesP.J., Thompson G., Abrantes J.(2014). Detection of RhDV strains in the Iberian hare(*Lepus granatensis*): earliest evidence of rabbit lagovirus cross-species infection. Vet.Res. 45

Lopes A.M., Correia J., AbrantesJ., MeloP., Ramada M., Magalhaes M.J., Alvesy P.C., Esteves P. J.(2015)Is the new variant RDV replacing Genogroup 1 in portuguese wild rabbit populations? Viruses 7: 27-36.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Lowe S., Browne M., Boudjelas S., De Poorter M. 100 de las Especies Exóticas Invasoras más dañinas del mundo. Una selección del Global Invasive Species Database. Publicado por el Grupo Especialista de Especies Invasoras (GEEI), un grupo especialista de la Comisión de Supervivencia de Especies (CSE) de la Unión Mundial para la Naturaleza (UICN), (2004) 12

Marrijske wallace-drees, J., Croin Michielsen, N. (1989). The influence of food supply on the population dynamics of rabbits, *Oryctolagus cuniculus* (L.), in a Dutch dune area. *Zeitschrift für Säugetierkunde*, 54: 304-323.

Marchandeu, S., Pontier, D., Guitton, J. S., Letty, J., Fouchet, D., Aubineau, J., ... & Bertagnoli, S. (2014). Early infections by myxoma virus of young rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) protected by maternal antibodies activate their immune system and enhance herd immunity in wild populations. *Veterinary research*, 45: 1-9.

Marius, D. A. N., BĂRĂITĂREANU, S., & DANEȘ, D. (2014). Serosurveillance of Myxomatosis by Competitive ELISA. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*, 71: 266-267.

Merchant, J. C., Kerr, P. J., Simms, N. G., Hood, G. M., Pech, R. P., & Robinson, A. J. (2003). Monitoring the spread of myxoma virus in rabbit *Oryctolagus cuniculus* populations on the southern tablelands of New South Wales, Australia. III. Release, persistence and rate of spread of an identifiable strain of myxoma virus. *Epidemiology and infection*, 130: 135-147.

Merchan T., Rocha G., Alda F., Silve E., Thompson G., de Trucios S.H., Pages A., (2011) Detection of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) in nonspecific vertebrate host sympatric to the European wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Inf. Genet. Evol.* 11: 1469-1474.

Merchan T., Rocha G. (2014). Ecopidemiology of rabbit haemorrhagic disease (RHD) in the european wild rabbit ("*Oryctolagus cuniculus*" L.) in the central west Iberian Peninsula . Tesis Doctoral Universidad de Extremadura.

Mitro S., Krauss H. (1993) Rabbit hemorrhagic disease are view with special reference to its epizootiology. *European Journal of Epidemiology* 9: 70-78

Moreno, S., & Villafuerte, R. (1995). Traditional management of scrubland for the conservation of rabbits *Oryctolagus cuniculus* and their predators in Doñana National Park, Spain. *Biological Conservation*, 73: 81-85.

Moreno, S., Villafuerte, R., Cabezas, S., & Lombardi, L. (2004). Wild rabbit restocking for predator conservation in Spain. *Biological Conservation*, 118: 183-193.

Moreno S. (2007). Recomendaciones para la mejora de las poblaciones de conejo silvestre. Junta de Extremadura.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

- Moreno, S., Beltrán, J. F., Cotilla, I., Kuffner, B., Laffite, R., Jordán, G., ... & Villafuerte, R. (2008). Long-term decline of the European wild rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) in south-western Spain. *Wildlife Research*, 34: 652-658.
- Morisse J.P., Le Gall G., Boilletot E., (1991) Hepatitis of viral origine in leporidae: introduction an aetiological hypothese. *Revue Scintifique et Technique O.I.E.*, 10:283-298
- Muller A., Freitas J., Silva E., Le Gall-Recule G., Zwingelstein F., Abrantes J., Esteves P.J., Alves P.C., van der Loo W., Kolodziejek J., Nowotny N., Thompson G.(2009)Evolution of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) in the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) from the Iberian Peninsula. *Vet Microbiol*, 135:368-373
- Myers K., Poole W.E. (1959). A study of the biology of the wild rabbit, in confined populations, the effects of density on home range and the formation of breeding groups. *CSIRO Wildlife Research* 4: 14-27.
- Nagesha H.S., McCollK.a., ColluB.J.,Morrissey.CJ (2000) Thepresence ofcross-reactive antibodyesto RHDVin Australian wild rabbitsprior to the escapeofthe virus from quarantine. *Ach. Viol.* 145: 749-757
- O.I.E.(2008) Manual de la OIE sobre animales terrestres 2008. Enfermedad Hemorrágica del conejo. Cap.2.6.2. en http://web.oie.int/esp/normes/mmanual/pdf_es_2008/2.06.02.%20Enfermedad%20hemorr%C3%A1gica%20del%20conejo.pdf
- O.I.E. (2012) Manual de la OIE sobre animales Terrestres 2012. Enfermedad Hemorrágica del conejo. Cap 2.6.2. en http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/2.06.02_RHD.pdf
- Palomares, F., Delibes, M., Revilla, E., Calzada, J., Fedriani, J. M. (2001). Spatial ecology of the Iberian lynx and abundance of European rabbit in southwestern Spain. *Wildl. Monogr.*, 148: 1-36.
- Parer I. The population ecology of the wild rabbit *oryctolagus cuniculus* in a Mediterranean type climate in new south wales.(1977) *Australia life research* 4: 171-205.
- Peiró V., Sevá E. (1991) Maladie Hemorragique Virale du lapin de garenne au sud –est d l'Espagne. XXth Congress of the international Union of Game Biologist, Godollo Hungary 21-26: 752-758
- Piorno V. (2007) Gestión cinegética y conservación del conejo de monte. Tesis Doctoral, Universidad de Vigo.
- Poole , W.E.(1960) Breeding of the wild rabbit in relation to the environment . *CSI-RO Wildlife research*, 5 :21-43.

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Programa Life 2006-2011 Conservación y Reintroducción del lince ibérico en Andalucía (2009). Metodología y resultados de los censos de conejos realizados por el equipo técnico del Proyecto Life. El Gato Clavo nº 26

Puggioni, G., Cavadini, P., Maestrale, C., Scivoli, R., Botti, G., Ligios, C., ... & Capucci, L. (2013). The new French 2010 Rabbit Hemorrhagic Disease Virus causes an RHD-like disease in the Sardinian Cape hare (*Lepus capensis mediterraneus*). *Vet Res*, 44, 96.

Roberts S.C. (1987). Group living and consortships in two populations of the European rabbit. *Journal of Mammalogy*, 68: 28-38

Roberts S.C. (1988) Social influences on vigilance in rabbits. *Animal behavior*, 36:905-913

Rogers P.M., Arthur C.P., Soriguer R.C. (1994) The rabbit in continental Europe, The European rabbit history and biology of a successful colonizer. Edited by: Thompson H.V. & King, C.M.: 22-63

Romero C., (2008). La importancia de la cecotrofia en el conejo. *NUTRICIÓN NUTRICIÓN*. 53. Mar-Abr. nº 156

Rosell, J. M. Pérez, A., Badiola, J.J., García, J.A., Vargas, M.A., (1989). Enfermedad vírica hemorrágica del conejo. I. Epidemiológica y clínica. *Med. Vet*, 6: 275-284.

Rosell J.M. ¿Cómo vacunan los cunicultores contra mixomatosis y enfermedad hemorrágica vírica?. XXXVIII Simposio de cunicultura ASESCU.

Rouco, C. (2008). Restauración de las poblaciones de conejo de monte y mejora de la gestión para su conservación. Departamento de Ciencia y Tecnología Agroforestal. Ciudad Real, Universidad de Castilla-La Mancha. PhD, 211.

Sanarelli, G. (1898). Das myxomatogene virus. Beitrag zum Stadium der Krankheitserreger ausserhalb des Sichtbaren. *Zbl. Bakt*, 23: 865-873.

Sanchez (2012). Blog Eduardo Sanchez Gómez. Periodismo Científico. En http://eduardosanchezgomez.com/index.php?option=com_content&view=article&id=54:enfermedades-en-lacaza&catid=1:latest-news&Itemid=50

San Miguel A., Muñoz-Igualada J., Guil F., Silvestre F. (2006) El conejo de monte: la presa principal del lince ibérico (*lynx pardinus*). Manual para la gestión del hábitat del lince ibérico (*lynx pardinus*) y de su presa principal, el conejo de monte (*Oryctolagus cuniculus*). Fund. CBD-Habitat, Madrid.

Santoro S., Pacios I., Moreno S., Bertó-Moran A., Rouco C. (2014) Multi-event capture-recapture modeling of host-pathogen dynamics among European rabbit populations exposed to myxoma and Rabbit Hemorrhagic Disease Viruses: common and heterogeneous patterns. *Veterinary Research*, 45:39

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Sarto Aured, M. P., Calvo Lacosta, J. H., Calvo, A. J., Monroy, F., & Calvete Margolles, C. (2013). Diagnóstico mediante PCR-duplex de la nueva variante RHDVb del virus de la enfermedad hemorrágica en conejos. AIDA.

Simon M.C., Muguruza R., Alonso J.L., Muzquiz J.L., Gironés O., Haffar A.(1994)Recherche du virus de la maladie hemorrhagique virale du lapin (RHD) chez le renard et role des canides domestiques dans la transmission de la maladie. Recueil de Medecine Veterinaire,170: 841-845

Silver L., Inglis B., Labudovic A., Janssens P.J., va Leeuwen B.H., Kerr P.J. (2006).Virulence and pathogenesis of the MSW and MSD strains of Californian myxomavirus in European rabbits with genetic resistance to myxomatosis compared to rabbits with no genetic resistance. CSIRO Virology 348 72-83.B., Valicek L., Rodak L.,

Smid B.,Valicek L., Rodak L., Stepanek J., Jurak E. (1991) Rabbit Haemorrhagic disease: an investigation of some properties of the virus and evaluation of an inactivated vaccine. Veterinary Microbiology 26: 77-85

Soriguer R.C.(1981) Estructura de sexos y edad en una poblacion de Conejos (*Oryctolagus cuniculus* L.) de Andalucía Occidental . Doñana, Acta Vertebata 8: 225-236.

Spibey N, McCabe V, _Greenwood NM, Jack SC, Sutton D, Van der Waart I.(2012).: Novel bivalent vectored vaccine for control of myxomatosis and rabbit haemorrhagic disease.Vet Rec. 2012, 170:309.

Spickler A.R (2007). Enfermedad hemorrágica del conejo Enfermedad hemorrágica viral del conejo, enfermedad del conejo causada por un calicivirus. En <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets.php?lang=es>

Stanford, M. M., Werden, S. J., & McFadden, G. (2007). Myxoma virus in the European rabbit: interactions between the virus and its susceptible host. Veterinary research, 38,:299-318.

Torres J.M., Sánchez C., RamírezM.A., MoralesM., BárcenaJ.,Ferrer J., EspuñaE., Pagés-MantéaA., Sánchez-Vizcaíno J.M. (2001) First Trial of a transmissible recombinant vaccine against myxomatosis and rabbit hemorrhagic disease. Vaccine 19: 4536-4543.

Villafuerte R, Calvete C, Blanco JC, Lucientes J (1995) Incidence of viral haemorrhagic disease in wild rabbit populations in Spain. Mammalia 59:651–659

Villafuerte, R., Lazo, A., & Moreno, S. (1997). Influence of food abundance and quality on rabbit fluctuations: conservation and management implications in Doñana National Park (SW Spain).

Virgós E, Cabezas-Díaz S, Malo A, Lozano J, López-Huertas D (2003) Factors shaping European rabbit abundance in continuous and fragmented populations of central Spain. Acta Theriol 48:113–122

Influencia de la mixomatosis y la hemorragia vírica en las poblaciones de conejo silvestre en España

Wang X, Xu F, Liu J, Gao B, Liu Y, et al. (2013) Atomic Model of Rabbit Hemorrhagic Disease Virus by Cryo-Electron Microscopy and Crystallography. PLoS Pathog 9: e1003132. doi:10.1371/journal.ppat.1003132

Wheeler S.H., King D.R. (1985) The european rabbit in South- western Australia. III y II. Australia wild life research 12

Willer, D. O., McFadden, G., & Evans, D. H. (1999). The complete genome sequence of Shope (rabbit) fibroma virus. Virology, 264: 319-343.

William y Moore (1989). Genetic divergence in fecundity of Australian Wild rabbit *Oryctolagus cuniculus*. Journal of animal ecology 58:249-259.

Wood D.H. (1980) The demography of rabbit population in an arid region of new south wales australia. Journal of animal ecology 49: 55-79

Xie M.L., Cheng W.P., Wei H.J., Yin L.Y. (1986) Investigation on the infectious routes of rabbit plague. Infectious Diseases in Domestic animals, 6:4

Xu W.Y. (1991) Viral haemorrhagic disease of rabbits in the people's Republic of China: epidemiology and virus characterisation. Revue Scientifique et Technique O.I.E. 10: 393-405

Zinkernagel, R. M. (2001). Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. New England Journal of Medicine, 345: 1331-1335.